

COMPOSICIONES NOVEDOSAS, USOS Y MÉTODOS PARA HACERLAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos novedosos y
5 composición farmacéutica de los mismos que pueden inhibir la
proliferación celular e/o inducir la apoptosis celular. La
presente invención también proporciona métodos para preparar
tales compuestos y composiciones, y métodos para fabricar y
usar los mismos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVECIÓN

La hipertrofia del nucleólo, el sitio celular para la
biogénesis de ribosomas, se ha ligado a la transformación
maligna desde hace más de cien años. El ribosoma es un
15 complejo de proteína de ARN que es responsable de la síntesis
de proteína (traducción) en la célula. Carcinogenesis, con la
sobre-regulación asociada de crecimiento y velocidades de
proliferación, requiere un incremento significativo en la
velocidad de traducción y por lo tanto necesita un incremento
20 en contenido de ribosoma celular. La biogénesis de ribosomas
es un proceso que consume energía altamente complejo en el
cual la síntesis de ARN pre-ribosomal por Polimerasa I de ARN
(Pol I) sirve como la velocidad que limita la etapa.

No es de extrañar, que la transcripción Pol I en células

normales está estrechamente controlada, a lo largo de la acción de múltiples proteínas supresoras de tumor (incluyendo p53, pRB y PTEN) que sirve como inhibidores. La pérdida de tal control debido a mutaciones en los genes supresores del tumor o activación de ciertas trayectorias oncogénicas, tal como cMyc y PI3K/Ak/mTOR, resulta en la hiperactivación de transcripción Pol I que se encuentra comúnmente en tumor maligno.

Además del cáncer, la hiperactivación de la transcripción Pol I se ha ligado a mal pronóstico en la esclerosis múltiple y se ha demostrado que juega un papel en el ciclo de las infecciones de ciertos virus patológicos, incluyendo citomegalovirus, virus de hepatitis B y virus de hepatitis C. Por lo tanto, los agentes que interrumpen selectivamente la transcripción Pol I son conceptualmente atractivos como anticáncer, anti-inflamatorios y terapéuticos antivíricos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporcionan en la presente compuestos novedosos y métodos para tratar o prevenir una de cualesquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal

farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, a un mamífero que necesita de los mismos. En modalidades específicas, el compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas al inhibir la transcripción POL1 y la enfermedad o afección es susceptible al tratamiento o prevención por la inhibición de transcripción POL1.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos. En otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos.

En todavía otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos. En otro

aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, en donde el
5 compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas al inhibir la transcripción POL1.

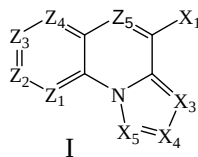
Otros objetivos, rasgos y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritas en la presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se
10 debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades específicas, se dan a manera de ilustración únicamente, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la descripción actual serán evidentes para
15 aquellos expertos en la técnica de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Compuestos

20 Los compuestos descritos en la presente, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos activos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, inhiben la biogénesis de ribosomas al inhibir transcripción POL1.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I),



y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, hidratos y tautómeros de los mismos; en donde:

Z_5 es N o CX_2 ;

10 cada Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es N, CH, o CR_1 ; proporciona cualquiera de tres N son no adyacentes; y además siempre que uno o más de Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es CR_1 ;

15 cada R_1 es independientemente un grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido, o cada R_1 es independientemente H, halo, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 , o NO_2 ;

20 Dos grupos R_1 en átomos adyacentes pueden formar un anillo carboxílico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente substituido y/o fusionado con un anillo cíclico; y en donde los grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se

pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más átomos N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

o cada R_1 es independientemente -W, -L-W, -X-L-A; en donde X es NR_6 , O, o S; W es un anillo azacíclico de 4-7 miembros opcionalmente substituido, opcionalmente que contiene u heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo; L es un enlace, alquileno C_1-C_{10} , heteroalquileno C_1-C_{10} , alquenileno C_2-C_{10} o ligador heteroalquenileno C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆; y A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido,

R₄ y R₅ se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₄ y R₅, y cada anillo formado al ligar grupos R₄ y R₅ juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R₆ es H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈,

alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido,

5 R₆ se puede ligar a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros; y R₄ o R₅ está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en
10 donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄,
15 heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

 X₁ es un grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈,
20 alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, CF₃,

CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo
 5 C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, o;

X₁ es H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, bioisómero de éster, COOH, bioisómero de carboxi, CONR₂R₃, bioisómero de amida, OOCR₂, COR₂, o NO₂;

10 X₂ es, H, halógeno, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, o heteroalquenilo C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros
 15 opcionalmente substituido.

cada X₃, X₄ y X₅ es N o CR₁₀

cada R₁₀ es independientemente un grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈,
 20 heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, o cada R₁ es independientemente H, halo, CF₃, OR₂, NR₂R₃, NR₂OR₃, NR₂NR₂R₃, SR₂, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂, o NO₂;

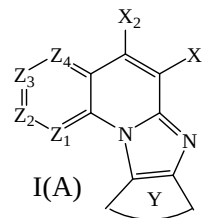
y en donde los grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más átomos N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, COOR', $CON(R')_2$, OOCR', COR', y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

Dos grupos R_{10} en átomos adyacentes pueden formar un anillo carboxílico, anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido y/o fusionado con un anillo cíclico;

o cada uno es independientemente -W, -L-W, -X-L-A; en donde X es NR_6 , O, o S; W es un anillo azacíclico de 4-7

miembros opcionalmente substituido, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo; L es un enlace, un ligador alquileo C₁-C₁₀, heteroalquileo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀ o 5 heteroalquilenilo C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆; y A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, 10 heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un 15



compuesto de la Fórmula 1(A), y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, hidratos 20 y tautómeros de los mismos; en donde:

Y es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido;

X₁ es un grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈,

heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, CF₃,
5 CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, en donde cada R₇, R₈ y R₉
10 está independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-
15 OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂; en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o
20 heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros

opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

X_1 es H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, bioisómero de éster, COOH, bioisómero de carboxi, $CONR_2R_3$, bioisómero de amida, $OOCR_2$, COR_2 , o NO_2 , en donde cada R_2 y R_3 es independientemente seleccionado de H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y =O; en donde los grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más átomos N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar los grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 ; en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido

con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres
 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X₂ es, H, halógeno, CF₃, CN, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o heteroalqueno C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, un opcionalmente substituido anillo
 10 carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros, OR₇, NR₈R₈, SR₇, o SO₂NR₈R₉; en donde cada R₇, R₈ y R₉ está independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los
 15 cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂; en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆,
 20 acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en

donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde R₇ no es hidrógeno cuando X₂ es OR₇;

- 5 cada uno de Z₁; Z₂, Z₃, y Z₄ es independientemente N, CH, o CR₁; siempre que cualquiera de los tres átomos N son no adyacentes; y además siempre que uno o más de Z₁; Z₂, Z₃, y Z₄ es CR₁; en donde cada R₁ es independientemente un grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈,
 10 heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido; o cada R₁ es independientemente H, halo, CF₃, OR₂, NR₂R₃, NR₂OR₃, NR₂NR₂R₃, SR₂, SOR₂, SO₂R₂,
 15 SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂, o NO₂; en donde cada R₂ y R₃ es independientemente seleccionado de H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo
 20 C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en donde los grupos R₂ y R₃ en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de

3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más átomos N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar los grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de

5 halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 ; en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-

10 C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxí, amino, y $=O$; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7

15 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

cada R_1 es independientemente $-W$, $-L-W$, $-X-L-A$; en donde X es NR_6 , O, o S; en donde R_6 es H, grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 ,

20 alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido; en donde R_6 se pueden ligar a R_4 o R_5 para formar un anillo de 3-8 miembros y R_4 y R_5 son cada uno independientemente

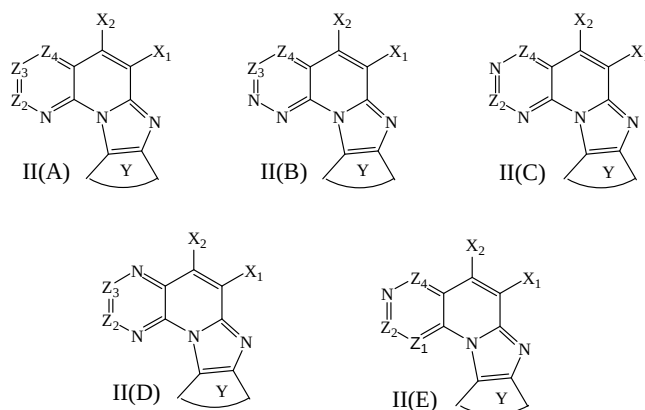
opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes
 seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂,
 SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR',
 CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂; en donde cada R' es
 5 independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆,
 acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-
 C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de
 los cuales está opcionalmente substituido con uno o más
 grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-
 10 C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en
 donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7
 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos
 seleccionados de N, O y S; cada W es independientemente un
 anillo azacíclico de 4-7 miembros opcionalmente substituido,
 15 opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional
 seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo; L es un
 enlace, ligador alquilenos C₁-C₁₀, heteroalquilenos C₁-C₁₀,
 alquilenos C₂-C₁₀ o heteroalquilenos C₂-C₁₀, cada uno de los
 cuales está opcionalmente substituido con uno o más
 20 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
 halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆; y A es
 heterocicloalquilo, heteroarilo o NR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son
 cada uno independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈,
 heteroalquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, heteroalqueno C₂-C₈,

alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 ,
 heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo
 C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido;
 en donde R_4 y R_5 se ligan opcionalmente para formar un anillo
 5 de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o
 S; y cada uno de los grupos R_4 y R_5 , y cada anillo formado al
 ligar grupos R_4 y R_5 juntos, está opcionalmente substituido
 con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=O$, $=N-CN$,
 $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$,
 10 $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$,
 COR' , y NO_2 ; en donde cada R' es independientemente H,
 alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo
 C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o
 heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está
 15 opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados
 de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 ,
 heteroacilo C_1-C_6 , hidroxí, amino, y $=O$; en donde dos R' se
 pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros
 opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos
 20 seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, X_1 es CN , $COOR_2$, o $CONR_2R_3$.

En algunas modalidades, X es NR_6 .

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula II(A), II(B), II(C), II(D) y II(E),



5

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

En algunas modalidades, Z_1 ; Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CH o CR_1 .

10

En algunas modalidades, cada R_1 es independientemente un grupo alquilo C_1 - C_8 , heteroalquilo C_2 - C_8 , alquenilo C_2 - C_8 , heteroalquenilo C_2 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 , heteroalquinilo C_2 - C_8 , acilo C_1 - C_8 , heteroacilo C_2 - C_8 , arilo C_6 - C_{10} , heteroarilo C_5 - C_{12} , arilalquilo C_7 - C_{12} , o heteroarilalquilo C_6 - C_{12} opcionalmente sustituido, o cada R_1 es independientemente halo, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 , o NO_2 .

15

20

En algunas modalidades, cada R_1 es independientemente -W, -L-W, -X-L-A; en donde X es NR_6 , O, o S; W es un anillo azacíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo; L es un enlace, ligador alquilenos C_1 - C_{10} , heteroalquilenos C_1 - C_{10} ,

alquenileno C₂-C₁₀ o heteroalquenileno C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆; y A es

5 heterocicloalquilo, heteroarilo, amina cuaternaria o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo

10 C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido.

En algunas modalidades, R₄ y R₅ se ligan para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₄ y R₅, y cada anillo formado al ligar grupos R₄ y R₅ juntos, está opcionalmente

15 substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆,

20 acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en

donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, R₆ es H, grupo alquilo C₁-C₈,
 5 heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈,
 alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈,
 heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo
 C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido; o
 R₆ se puede ligar a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8
 10 miembros; y R₄ o R₅ está opcionalmente substituido con uno o
 más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR',
 =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂,
 NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en
 donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆,
 15 heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-
 C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo
 C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido
 con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄,
 heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí,
 20 amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un
 anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres
 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

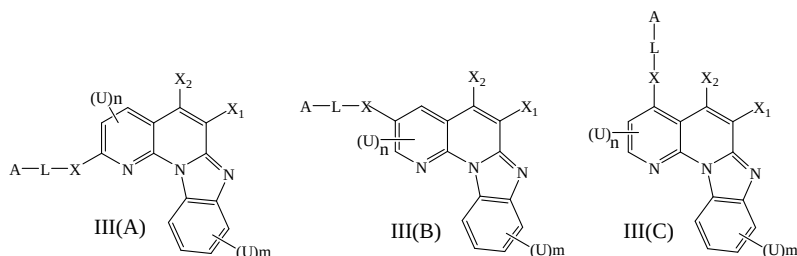
En algunas modalidades, Y es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido.

En algunas modalidades, X_1 es un grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alqueno C_2-C_8 , heteroalqueno C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo
 5 C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, o X_1 es H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, sustituyente polar, bioisómero de carboxi, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 , o NO_2 .

En algunas modalidades, X_2 es H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 ,
 10 NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , o heteroalqueno C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, en donde los grupos R_2
 15 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 20 seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-

C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxil, amino, y =O; en
 5 donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura de la Fórmula III(A), III(B) o
 10 III(C):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

En algunas modalidades, L es un enlace, ligador alquilenos C₁-C₁₀, heteroalquilenos C₁-C₁₀, alquilenos C₂-C₁₀ o heteroalquilenos C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes
 20 seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, A es heterocicloalquilo, heteroarilo, amina cuaternaria o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-

C₈, alqueno C₂-C₈, heteroalqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquino C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido.

5 En algunas modalidades, R₄ y R₅ se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₄ y R₅, y cada anillo formado al ligar grupos R₄ y R₅ juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes
 10 seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-
 15 C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7
 20 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, X es NR₆, O, o S.

En algunas modalidades, R₆ es H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, heteroalqueno C₂-C₈,

alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido.

En algunas modalidades, R₆ se liga a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros; y R₄ o R₅ son opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, X₁ es un grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, o X₁ es H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃,

NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN , COOR_2 , bioisómero de éster, COOH , bioisómero de carboxi, CONR_2R_3 , bioisómero de amida, OOCR_2 , COR_2 , o NO_2 .

En algunas modalidades, X_2 es H, halógeno, CF_3 , CN , OR_7 ,
 5 NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, o heteroalqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, $=\text{O}$, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

10 En algunas modalidades, $(\text{U})_n$ y $(\text{U})_m$ son independientemente H, halógeno, CF_3 , CN , OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, o heteroalqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, $=\text{O}$, o un
 15 anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

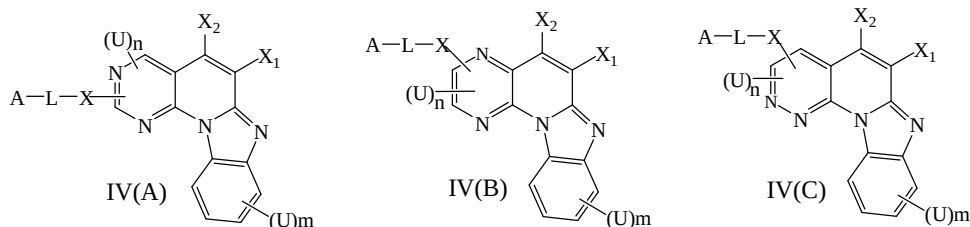
En algunas modalidades, los grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se ligan para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o
 20 S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=\text{O}$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR}'$, OR' , $\text{N(R}')$, SR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{CONR}'_2$, $\text{NR}'\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{COR}'$, CN , COOR' , $\text{CON(R}')$, OOCR' ,

COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está
 5 opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos
 10 seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades preferidas, X₂ es H y es CONR₂R₃, en donde R₂ y R₃ son independientemente seleccionados de H, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, y heteroalqueno C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está
 15 opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula IV(A), IV(B) y IV(C),

20



y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos,

hidratos y tautómeros de los mismos; en donde:

L es un enlace, ligador alquileo C_1-C_{10} , heteroalquileo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más
 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C_1-C_6 ;

A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR_4R_5 donde R_4 y R_5 son independientemente H, grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 ,
 10 alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido,

R_4 y R_5 se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y
 15 cada uno de los grupos R_4 y R_5 , y cada anillo formado al ligar grupos R_4 y R_5 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en
 20 donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 ,

heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y $=O$; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

5 X es NR_6 , O, o S;

R_6 es H, grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alqueno C_2-C_8 , heteroalqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , heteroalquino C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o
 10 heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido;

R_6 se pueden ligar a R_4 o R_5 para formar un anillo de 3-8 miembros; y R_4 o R_5 está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$,
 15 $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido
 20 con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y $=O$; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X_1 es un grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o
 5 heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, o X_1 es H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, bioisómero de éster, COOH, bioisómero de carboxi, $CONR_2R_3$, bioisómero de amida, $OOCR_2$, COR_2 , o NO_2 ;

X_2 es H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$,
 10 alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido;

15 $(U)_n$ y $(U)_m$ son independientemente H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-
 20 7 miembros opcionalmente sustituido;

en donde grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al ligar

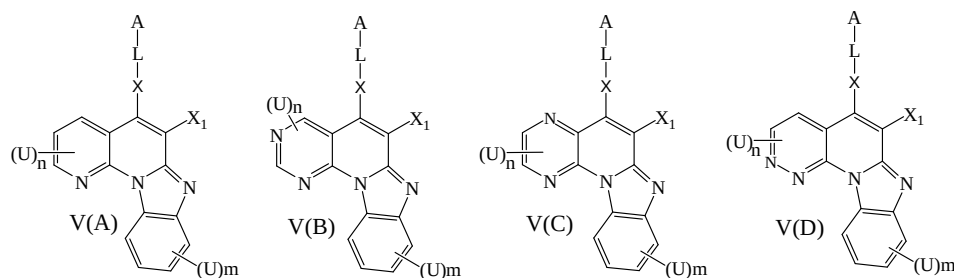
grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en

5 donde cada R' es independientemente H , alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 ,

10 heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y $=O$; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N , O y S .

En un aspecto, la presente invención proporciona un

15 compuesto de la Fórmula V(A), V(B), V(C) y V(D),



20

y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, hidratos y tautómeros de los mismos; en donde:

L es un enlace, ligador alquileno C_1-C_{10} , heteroalquileno C_1-C_{10} , alquenileno C_2-C_{10} o heteroalquenileno C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆;

A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈,
 5 heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido,

R₄ y R₅ se pueden ligar para formar un anillo de 3-8
 10 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₄ y R₅, y cada anillo formado al ligar grupos R₄ y R₅ juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂,
 15 NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido
 20 con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X es NR_6 , O, o S;

R_6 es H, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heteroalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, heteroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, heteroalquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, acilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heteroacilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, o heteroarilalquilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ opcionalmente substituido;

R_6 se puede ligar a R_4 o R_5 para formar un anillo de 3-8 miembros; y R_4 o R_5 está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=\text{O}$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR}'$, OR' , $\text{N(R}')_2$, SR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{CONR}'_2$, $\text{NR}'\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{COR}'$, CN , COOR' , $\text{CON(R}')_2$, OOCR' , COR' , y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroacilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{10}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, o heteroarilalquilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroacilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, amino, y $=\text{O}$; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X_1 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heteroalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, heteroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, heteroalquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, acilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, heteroacilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, o

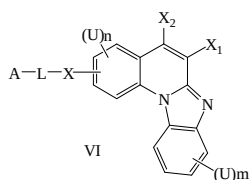
heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, o X₁ es H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, bioisósteros de éster, COOH, bioisósteros de carboxi, CONR₂R₃, bioisósteros de amida, OOCR₂, COR₂, o NO₂;

5 (U)_n y (U)_m son independientemente H, halógeno, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o heteroalqueno C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-
10 7 miembros opcionalmente substituido;

en donde los grupos R₂ y R₃ en el mismo átomo o en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₂ y R₃, y cada anillo formado al ligar
15 grupos R₂ y R₃ juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆,
20 heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí,

amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura de la Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos.

En algunas modalidades, L es un enlace, ligador alquileo C₁-C₁₀, heteroalquileo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀ o heteroalquilenilo C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, A es heterocicloalquilo, heteroarilo, amina cuaternaria o NR₄R₅ en donde R₄ y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alqueniilo C₂-C₈, heteroalqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, o R₄ y R₅ se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros,

opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R_4 y R_5 , y cada anillo formado al ligar grupos R_4 y R_5 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en donde cada R' es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_2-C_6 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

En algunas modalidades, X es NR_6 , O, o S; en donde R_6 es H, grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido; o R_6 se puede ligar a R_4 o R_5 para formar un anillo de 3-8 miembros.

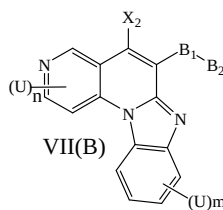
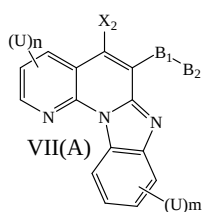
En algunas modalidades, X_1 es un grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 ,

alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 ,
 heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo
 C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido, o
 X_1 es H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$,
 5 NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, bioisótero de éster, COOH,
 bioisótero de carboxi, $CONR_2R_3$, bioisótero de amida, $OOCR_2$,
 COR_2 , o NO_2 , en donde los grupos R_2 y R_3 en el mismo átomo o
 en átomos adyacentes se pueden ligar para formar un anillo de
 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S;
 10 y cada uno de los grupos R_2 y R_3 , y cada anillo formado al
 ligar los grupos R_2 y R_3 juntos, está opcionalmente
 substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de
 halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' ,
 $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$,
 15 $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , y NO_2 , en donde cada R' es
 independientemente H, alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_6 ,
 acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-
 C_{10} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} , cada uno de
 los cuales está opcionalmente substituido con uno o más
 20 grupos seleccionados de halo, alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-
 C_4 , acilo C_1-C_6 , heteroacilo C_1-C_6 , hidroxí, amino, y $=O$; en
 donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7
 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos
 seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, X_2 es H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más
 5 halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

En algunas modalidades, $(U)_n$ y $(U)_m$ son independientemente H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} ,
 10 o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un
 15 compuesto de la Fórmula VII(A) y VII(B),



20 y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, hidratos y tautómeros de los mismos; en donde:

B_1 es un enlace o $C=O$, B_2 es $X-L-A$

L es un enlace, ligador alquilenos C_1-C_{10} , heteroalquilenos C_1-C_{10} , alquenilenos C_2-C_{10} o heteroalquenilenos C_2-C_{10} , cada uno

de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo (=O), o alquilo C₁-C₆;

A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR₄R₅ en donde R₄
 5 y R₅ son independientemente H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alquenilo C₂-C₈, heteroalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heteroalquinilo C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido, o
 10 R₄ y R₅ se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R₄ y R₅, y cada anillo formado al ligar grupos R₄ y R₅ juntos, está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR',
 15 OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₂-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, C₇-C₁₂ arilalquilo, o heteroarilalquilo
 20 C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxí, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres

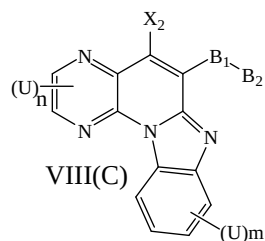
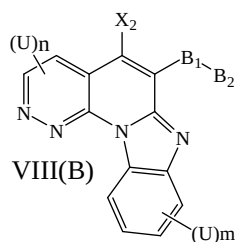
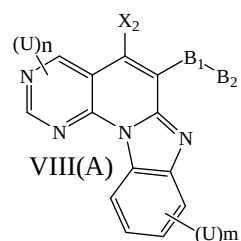
heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X es CR_6R_6 , NR_6 , O, o S; en donde R_6 es H, grupo alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 ,
 5 heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido; o R_6 se puede ligar a R_4 o R_5 para formar un anillo de 3-8 miembros;

X_2 es H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$,
 10 alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

15 $(U)_n$ y $(U)_m$ son independientemente H, halógeno, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, alquilo C_1-C_{10} , heteroalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o heteroalquenilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-
 20 7 miembros opcionalmente substituido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula VIII (A), VIII(B) y VIII(C)



5 y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, hidratos y tautómeros de los mismos; en donde:

B_1 es un enlace o $C=O$, B_2 es $X-L-A$

L es un enlace, ligador alquileo C_1-C_{10} , heteroalquileo C_1-C_{10} , alquenileno C_2-C_{10} o heteroalquenileno C_2-C_{10} , cada uno
10 de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, oxo ($=O$), o alquilo C_1-C_6 ;

A es heterocicloalquilo, heteroarilo o NR_4R_5 en donde R_4 y R_5 son independientemente H, grupo alquilo C_1-C_8 ,
15 heteroalquilo C_2-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , heteroalquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heteroalquinilo C_2-C_8 , acilo C_1-C_8 , heteroacilo C_2-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{12} , arilalquilo C_7-C_{12} , o heteroarilalquilo C_6-C_{12} opcionalmente substituido, o
20 R_4 y R_5 se pueden ligar para formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente que contiene uno o más N, O, o S; y cada uno de los grupos R_4 y R_5 , y cada anillo formado al ligar grupos R_4 y R_5 juntos, está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$,

NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', y NO₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, acilo C₁-C₆, heteroacilo C₁-C₆, hidroxilo, amino, y =O; en donde dos R' se pueden ligar para formar un anillo de 3-7 miembros opcionalmente que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

X es CR₆R₆, NR₆, O, o S; en donde R₆ es H, grupo alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, heteroalqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heteroalquino C₂-C₈, acilo C₁-C₈, heteroacilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₂, arilalquilo C₇-C₁₂, o heteroarilalquilo C₆-C₁₂ opcionalmente substituido; o R₆ se pueden ligar a R₄ o R₅ para formar un anillo de 3-8 miembros;

X₂ es H, halógeno, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o heteroalqueno C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente substituido.

(U)_n y (U)_m son independientemente H, halógeno, CF₃, CN,

OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, alquilo C₁-C₁₀, heteroalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, o heteroalquenilo C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más halógenos, =O, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-
5 7 miembros opcionalmente substituido.

Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en la presente. A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos se eligen por uno de experiencia
10 en la técnica para proporcionar porciones estables y compuestos.

En un aspecto, se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de
15 los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración a un mamífero por administración intravenosa, administración subcutánea, administración oral, inhalación, administración nasal,
20 administración dermal, o administración oftálmica. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una solución, una emulsión, un ungüento, o una loción.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir una de cualesquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, a un mamífero que necesita de los mismos.

En otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir cáncer, o fibrosis, o combinaciones de los mismos en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir cáncer en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos. En algunas modalidades, el cáncer es susceptible al tratamiento con un inhibidor de transcripción POL1. En algunas modalidades, el método además comprende administrar un segundo agente terapéutico al mamífero además del compuesto descrito en la presente, o una

sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos. En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria es susceptible al tratamiento con un inhibidor de transcripción POL1. En algunas modalidades, el método además comprende administrar un segundo agente terapéutico al mamífero además del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos, al mamífero que necesita de los mismos. En algunas modalidades, el trastorno proliferativo es susceptible al tratamiento con un inhibidor de transcripción POL1. En algunas modalidades, el método además comprende administrar un segundo agente terapéutico al mamífero además del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de

los mismos.

En un aspecto, se describe en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, en donde el compuesto inhibe la biogénesis de ribosomas al inhibir transcripción POL1. En algunas modalidades, el método además comprende administrar un segundo agente terapéutico al mamífero además del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de los mismos.

En cualesquiera de los aspectos mencionados anteriormente son modalidades adicionales en las cuales la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es: (a) se administra sistémicamente al mamífero; y/o (b) se administra oralmente al mamífero; y/o (c) se administra intravenosamente al mamífero; y/o (d) se administra por inhalación; y/o (e) se administra por administración nasal; o y/o (f) se administra por inyección al mamífero; y/o (g) se administra tópicamente al mamífero; y/o (h) se administra por administración oftálmica; y/o (i) se administra rectalmente al mamífero; y/o (j) se administra no sistémicamente o localmente al mamífero.

En cualesquiera de los aspectos mencionados anteriormente son modalidades adicionales que comprenden

administraciones simples de la cantidad efectiva del compuesto, que incluye modalidades adicionales en las cuales el compuesto se administra una vez al día al mamífero o el compuesto se administra al mamífero múltiples veces en el
5 lapso de un día. En algunas modalidades, el compuesto se administra en un programa de dosificación continua. En algunas modalidades, el compuesto se administra en un programa de dosificación diaria continua.

En cualesquiera de los aspectos mencionados
10 anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas a la transcripción POL1 son modalidades adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto descrito en la presente, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los mismos. En diversas modalidades, cada agente se administra en cualquier orden, que incluye simultáneamente.

En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el mamífero es un humano.

20 En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se administran a un humano.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se administran oralmente.

Los artículos de fabricación, que incluyen material de

empaques, un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, tautómeros, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usa para inhibir la biogénesis de ribosomas al inhibir transcripción POL1, o para el tratamiento, prevención o recuperación de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de transcripción POL1, se proporcionan.

En un aspecto, los compuestos se describen en la presente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. También, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad se incluyen en el alcance de la presente descripción. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente también se considera que se describen en la presente.

“Farmacéuticamente aceptable,” como se usa en la presente, se refiere a material, tal como un portador o

diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y no es relativamente tóxico, esto es, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o que interactúa de una manera
5 perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en las cuales está contenido.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste de una forma catiónica del agente terapéuticamente activo en
10 combinación con un anión adecuado, o en modalidades alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un catión adecuado. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley- VCH
15 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich: Wiley- VCH/VHCA, 2002. Las sales farmacéuticas típicamente son más solubles y más rápidamente
20 solubles en el estómago y los jugos intestinales que las especies no iónicas y así son útiles en formas de dosificación sólida. Además, debido a que su solubilidad frecuentemente es una función de pH, la disolución selectiva en una u otra parte del tracto digestivo es posible y su

capacidad se puede manipular como un aspecto de comportamientos de liberación sostenida y retardada. También, ya que la molécula que forma la sal puede estar en equilibrio con una forma neutral, el paso a través de membranas biológicas se puede ajustar.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente con un ácido. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente (esto es forma de base libre) es básico y se hace reaccionar un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y ácido metafosfórico. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido 1-hidroxi-2-naftoico; ácido 2,2-dicloroacético; ácido 2-hidroxietansulfónico; ácido 2-oxoglutarico; ácido 4-acetamidobenzoico; ácido 4-aminosalicílico; ácido acético; ácido adípico; ácido ascórbico (L); ácido aspártico (L); ácido bencensulfónico; ácido benzoico; ácido canfórico (+); ácido canfor-10-sulfónico (+); ácido cáprico (ácido decanoico); ácido caproico (ácido hexanoico); ácido caprílico (ácido octanoico); ácido carbónico; ácido cinámico; ácido cítrico; ácido cyclamic acid; ácido dodecilsulfúrico; ácido etano-1,2-

disulfónico; ácido etansulfónico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido galactárico; ácido gentísico; ácido glucoheptónico (D); glucónico (D); ácido glucurónico (D); ácido glutámico; ácido glutárico; ácido glicerofosfórico; 5 ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido isobutírico; ácido láctico (DL); ácido lactobiónico; ácido láurico; ácido maleico; ácido málico (- L); ácido malónico; ácido mandélico (DL); ácido metansulfónico; ácido naftaleno-1,5-disulfónico; ácido naftaleno-2-sulfónico; ácido nicotínico; ácido oleico; 10 ácido oxálico; ácido palmítico; ácido pamoico; ácido fosfórico; ácido propiónico; ácido piroglutámico (- L); ácido salicílico; ácido sebácico; ácido esteárico; ácido succínico; ácido sulfúrico; ácido tartárico (+ L); ácido tiociánico; ácido toluensulfónico (p); y ácido undecilénico.

15 En algunas modalidades, se describe en la presente un compuesto, preparado como una sal de cloruro, sal de sulfato, sal de bromuro, sal de mesilato, sal de maleato, sal de citrato o sal de fosfato. En algunas modalidades, un compuesto se describe en la presente preparado como una sal 20 de clorhidrato.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente con una base. En algunas modalidades, el compuesto se describe en la presente es ácido y se hace

reaccionar con una base. En tales situaciones, un protón ácido del compuesto descrito en la presente se reemplaza por un ion de metal, por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente se coordinan con una base orgánica, tal como, pero no limitado a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, meglumina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroxiometil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en la presente forman sales con aminoácidos tal como, pero no limitado a, arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, y similares. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se preparan como una sal de sodio, sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de N-metilglucamina o sal de amonio. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se preparan como una sal de sodio.

Se debe entender que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de

solvente. En algunas modalidades, los solvatos contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de compuestos se describen en la presente convenientemente preparados o formados durante los procesos descritos en la presente. Además, los compuestos proporcionados en la presente opcionalmente existen en formas no solvatadas así como solvatadas.

Los métodos y formulaciones descritos en la presente incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos descritos en la presente, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

En algunas modalidades, los sitios en los radicales orgánicos (por ejemplo grupos alquilo, anillos aromáticos) de compuestos se describen en la presente susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en los radicales orgánicos reducirá, minimizará o eliminará esta trayectoria metabólica. En modalidades específicas, el sustituyente apropiado para

disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, a modo de ejemplo únicamente, un halógeno, deuterio, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, o un grupo deuterioalquilo.

5 En otra modalidad, los compuestos se describen en la presente etiquetados isotópicamente (por ejemplo con un radioisótopo) o por otros medios, que incluyen, pero no limitados a, el uso de cromóforos o porciones fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes, o etiquetas quimioluminiscentes.

10 Los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos isotópicamente etiquetados, que son idénticos a aquellos citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa

15 atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos presentes incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tal como, por ejemplo, ^2H ,

20 ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un aspecto, los compuestos isotópicamente etiquetados descritos en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radioactivos tal como ^3H y ^{14}C se incorporan, son útiles en fármaco y/o ensayos de distribución de tejido de substrato.

En un aspecto, la substitución con isótopos tal como deuterio proporcionó ciertas ventajas terapéuticas que resultan de estabilidad metabólica mayor, tal como, por ejemplo, aumento en la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación
5 reducidos.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente de cualquiera de la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente incluyen todas
10 las formas diastereoméricas, enantioméricas, de atropisómeros, y epiméricas así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas
15 de los mismos.

Los estereoisómeros individuales se obtienen, si se desea, por métodos tal como, síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. En ciertas modalidades, los compuestos se describen
20 en la presente preparados como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de sales/compuestos diaestereoisoméricos, separando los diaestereómeros y recuperando los enantiómeros

ópticamente puros. En algunas modalidades, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en la presente. En otra modalidad, los diaestereómeros se separan
5 por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. En otras modalidades, la separación de estereoisómeros se realiza por cromatografía o por las sales diastereoméricas de formación y separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de
10 los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas modalidades, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la
15 presente se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor *in vivo*. Los profármacos frecuentemente son útiles ya que, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Son, por ejemplo, biodisponibles por
20 administración oral mientras que el precursor no lo es. Además o alternativamente, el profármaco también ha mejorado la solubilidad en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. En algunas modalidades, el diseño de un profármaco incrementa la efectiva solubilidad en agua. Un

ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en la presente, que se administra como un éster (el "profármaco") pero entonces se hidroliza metabólicamente para proporcionar la entidad activa. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar la porción activa. En ciertas modalidades, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente a la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas modalidades, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procesos a la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto.

Los profármacos de los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases N-Mannich, bases Schiff, conjugados de aminoácido, ésteres de fosfato, y ésteres de sulfonato. Por ejemplo, ver Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991,

Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia.

En algunas modalidades, un grupo hidroxilo en los
5 compuestos descritos en la presente se usa para formar un profármaco, en donde el grupo hidroxilo se incorpora en un éster de aciloxialquilo, éster de alcoxycarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter, y similares. En algunas modalidades, un grupo
10 hidroxilo en los compuestos descritos en la presente es un profármaco en donde el hidroxilo se metaboliza luego *in vivo* para proporcionar un grupo de ácido carboxílico. En algunas modalidades, un grupo carboxilo se usa para proporcionar un éster o amida (esto es el profármaco), que se metaboliza
15 luego *in vivo* para proporcionar un grupo de ácido carboxílico. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como profármacos de éster de alquilo.

Las formas de profármaco de los compuestos descritos en
20 la presente, en donde el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un compuesto descrito en la presente como se establece en la presente se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en la presente son un profármaco para

otro derivado o compuesto activo.

En modalidades adicionales o posteriores, los compuestos descritos en la presente se metabolizan tras la administración a un organismo que necesita producir un
5 metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en la presente es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se
10 refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", como se usa en la presente, se refiere a la suma de los procesos (que incluye, pero no se limita a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por
15 enzimas) por los cuales una sustancia particular se cambia por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidantes y reductoras mientras que las uridina
20 difosfato glucuroniltransferasas cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos de sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente se identifican

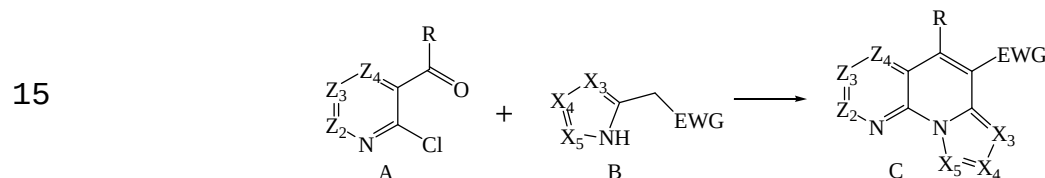
opcionalmente ya sea por administración de compuestos a un hospedero y análisis de muestras de tejido del hospedero, o por incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

5 Síntesis de Compuestos

Los compuestos descritos en la presente se sintetizan usando técnicas sintéticas estándar o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con método descrito en la presente.

10 El método sintético general para preparar intermediarios y compuestos descritos en la presente se muestra en el Esquema de reacción 1.

Esquema de Reacción Ejemplar 1



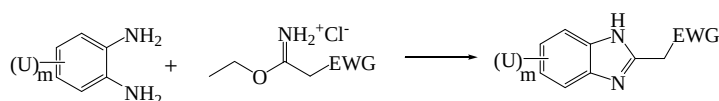
Los compuestos de la fórmula C se forman al hacer reaccionar compuestos de la fórmula A con compuesto de la fórmula B bajo condiciones de condensación conocidas (Ver, por ejemplo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 546-551, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 5440-5447, *Synthesis*, 2003, 555-559, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3767-3770, *Org. Lett.*, 2013, 15, 1854-1857, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 9854-9856, *Synlett*, 2011, 1723-1726, *Org. Lett.*, 2013, 15, 4564-4567, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006,

3767-3770).

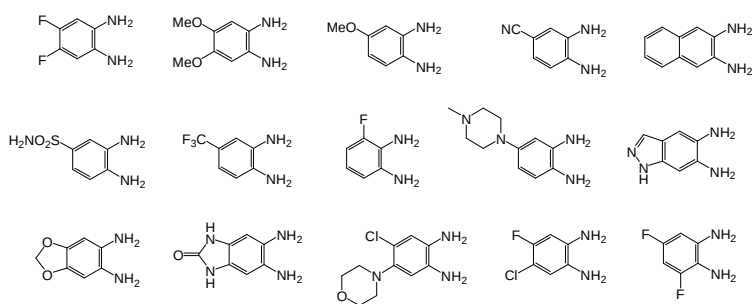
En ciertas instancias la reacción de compuestos A y compuestos B lleva en una etapa a compuestos C. En otras instancias dos etapas se necesitan para formar compuestos C de compuestos A y B. La primera etapa es la formación de los productos de condensación seguidos por reacción nucleofílica bajo condiciones apropiadas.

Otro método sintético general para preparar los materiales de partida descritos en la presente se muestra en el Esquema de Reacción Ejemplar 2.

Esquema de Reacción Ejemplar 2



Los materiales de partida ejemplares útiles en el Esquema de Reacción Ejemplar 2 incluyen:



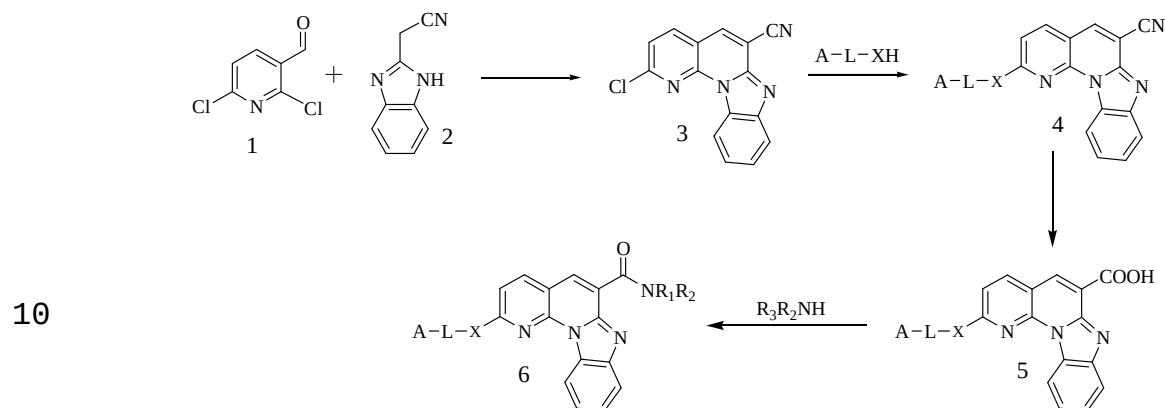
20

Como se usa en la presente, "EWG" se refiere a un grupo de retirada de electrón. Como se entiende en la técnica, un grupo de retirada de electrón es un átomo o grupo que atrae densidad de electrón de átomos vecinos hacia sí mismo,

usualmente por resonancia o efectos inductivos.

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 3.

5 Esquema de Reacción Ejemplar 3



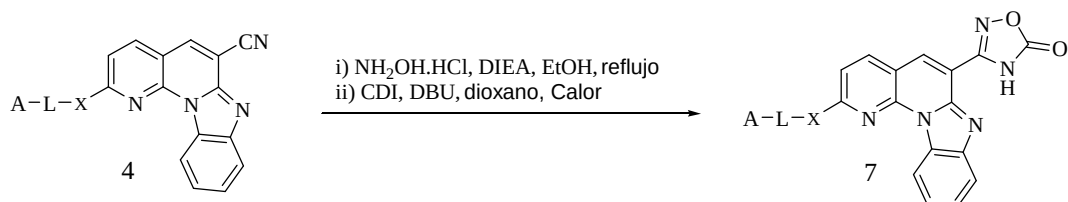
El compuesto 3 se prepara de la reacción de reactivos 1 y 2 usando condensación de knoevenagel. El Compuesto 4 se prepara al hacer reaccionar el Compuesto 3 con reactivo A-L-XH. El Compuesto de formación 5 del Compuesto 4 se conoce en la técnica. El Compuesto 6 se prepara por la reacción de acoplamiento de ácido 5 y aminas.

15

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 4.

20

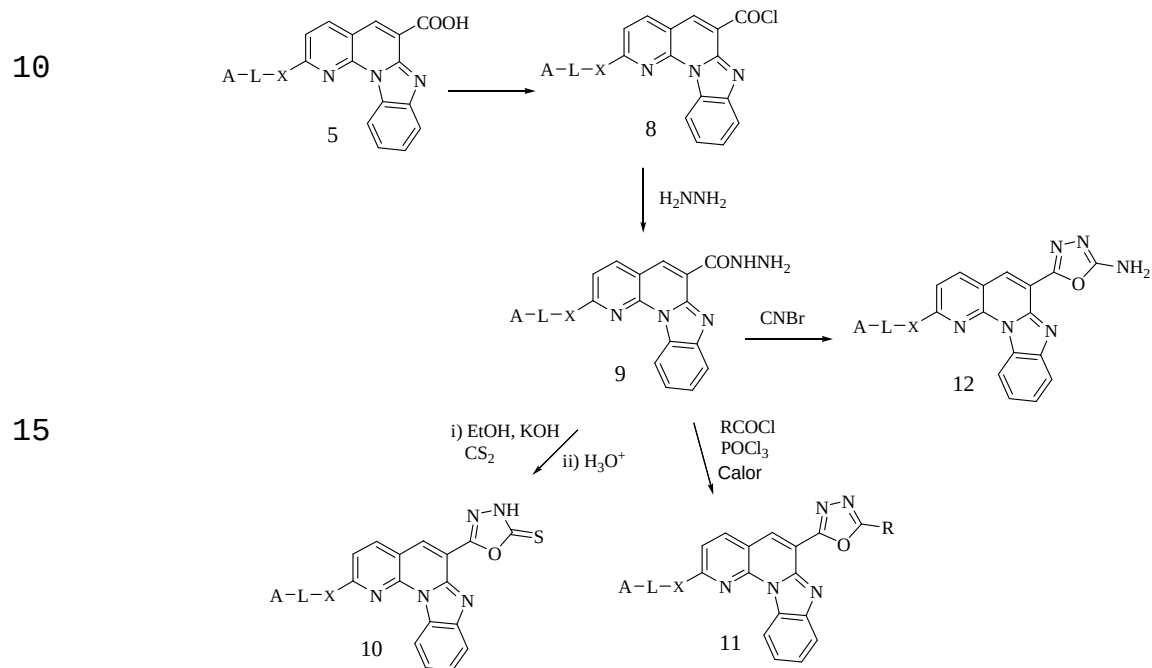
Esquema de Reacción Ejemplar 4



5

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 5.

Esquema de Reacción Ejemplar 5

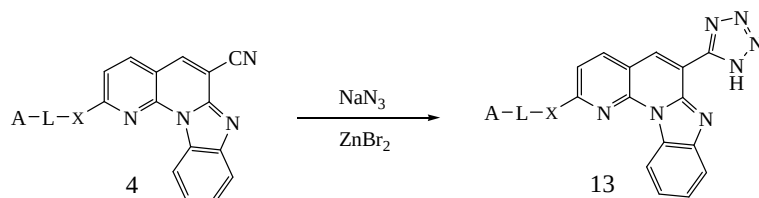


15

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 6.

20

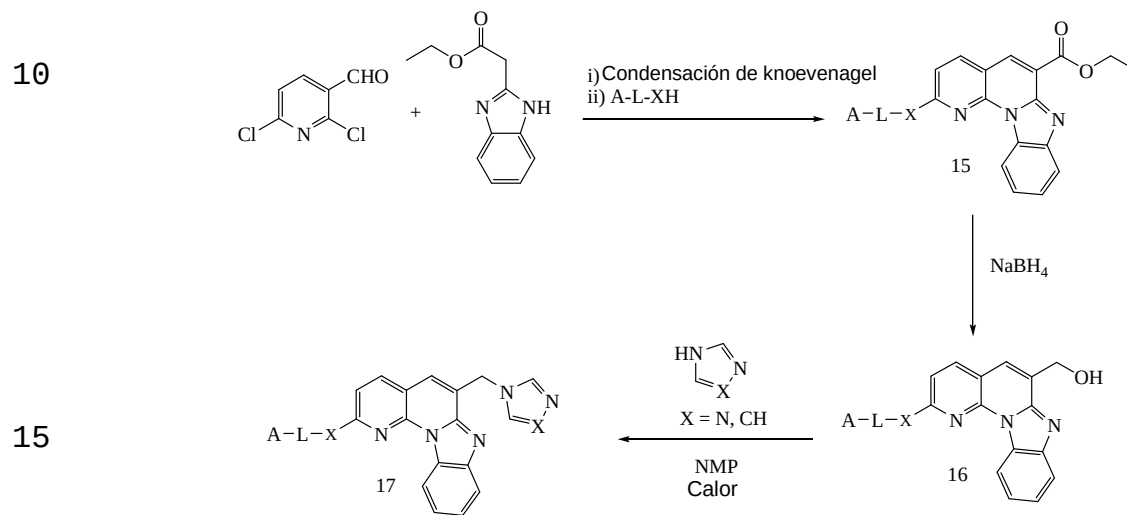
Esquema de Reacción Ejemplar 6



5

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 7.

Esquema de Reacción Ejemplar 7

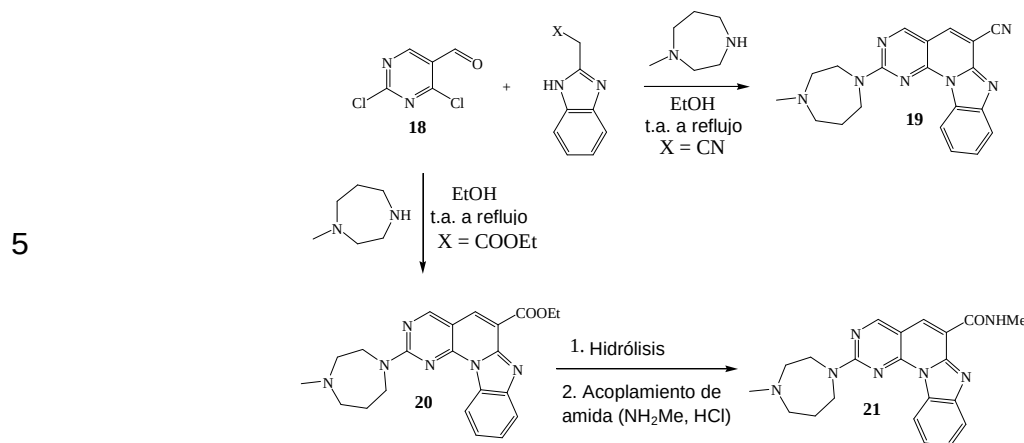


15

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 8.

20

Esquema de Reacción Ejemplar 8

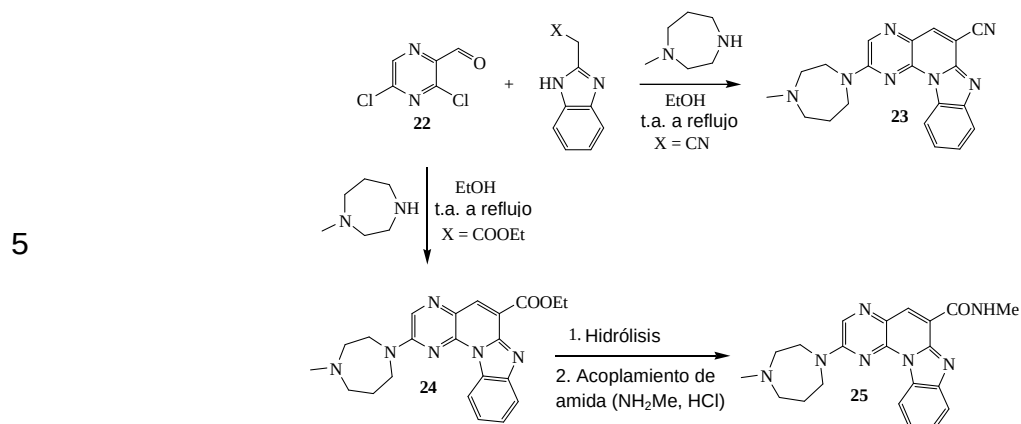


El aldehído 18 (preparado, por ejemplo, de acuerdo a Patente de E.U.A. No. 8637529 o Patente de E.U.A. No. 7998978) se hace reaccionar con 2,6-dicloropiridina-3-carboxialdehído y *N*-metilhomopiperazina en etanol para dar el compuesto 19. Alternativamente, la reacción de aldehído 18 con benzimidazol-2-acetato de etilo y *N*-metilhomopiperazina en etanol da el compuesto 20.

El grupo de éster en el compuesto 20 se puede hidrolizar bajo condiciones ácidas o básicas para formar el análogo ácido que se puede acoplar a una amina, por ejemplo amina de metilo, bajo acoplamiento de amida normal para dar el compuesto 21.

En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 9.

Esquema de Reacción Ejemplar 9

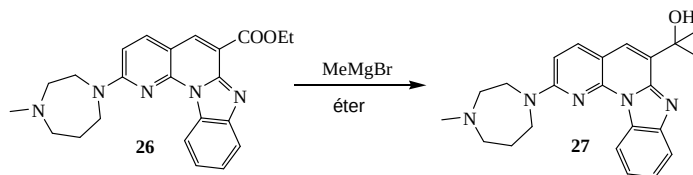


El aldehído 22 (preparado de acuerdo a la Patente de E.U.A. No. 8518952) se hace reaccionar con 2,6-dicloropiridina-3-carboxialdehído y *N*-metilhomopiperazina en etanol para dar el compuesto 23. Alternativamente, la reacción de aldehído 22 con benzimidazol-2-acetato de etilo y *N*-metilhomopiperazina en etanol da el compuesto 24.

El grupo de éster en el compuesto 20 se puede hidrolizar bajo condiciones ácidas o básicas para formar el análogo ácido que se puede acoplar a una amina, por ejemplo amina de metilo, bajo condiciones de acoplamiento de amida normales para dar el compuesto 25.

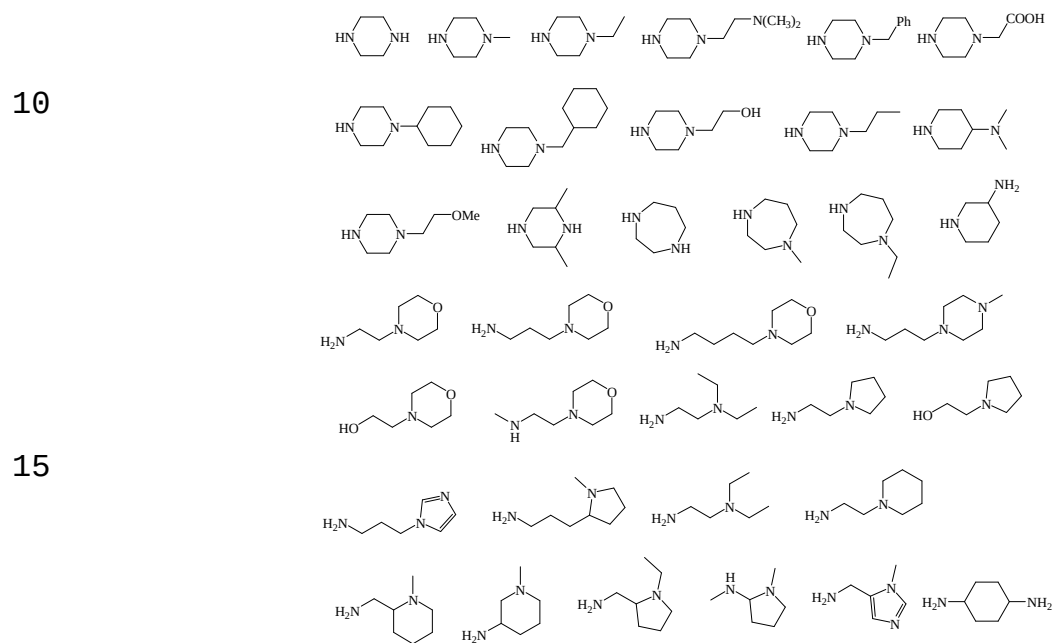
En algunas modalidades, la preparación de los compuestos se hace con la secuencia de etapas mostradas en el Esquema de Reacción Ejemplar 10.

Esquema de Reacción Ejemplar 10

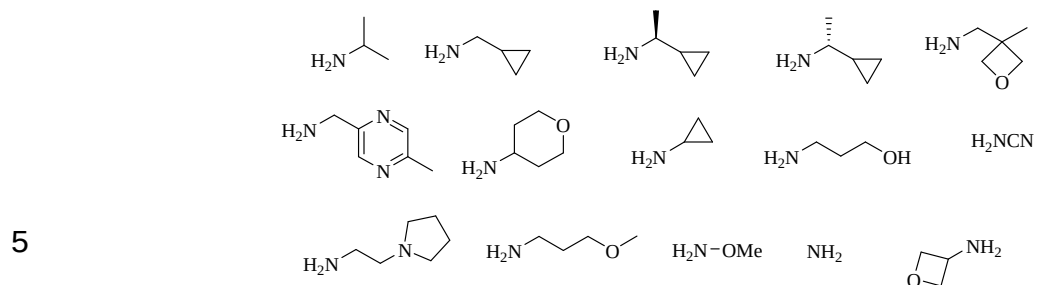


5 Ejemplos específicos sin limitación de A-L-XH en los compuestos descritos en la presente se ilustran en la Figura 1.

Figura 1



15 Los ejemplos específicos sin limitación de R_3R_2NH en los compuestos descritos en la presente se ilustran en la Figura 2.

Figura 2

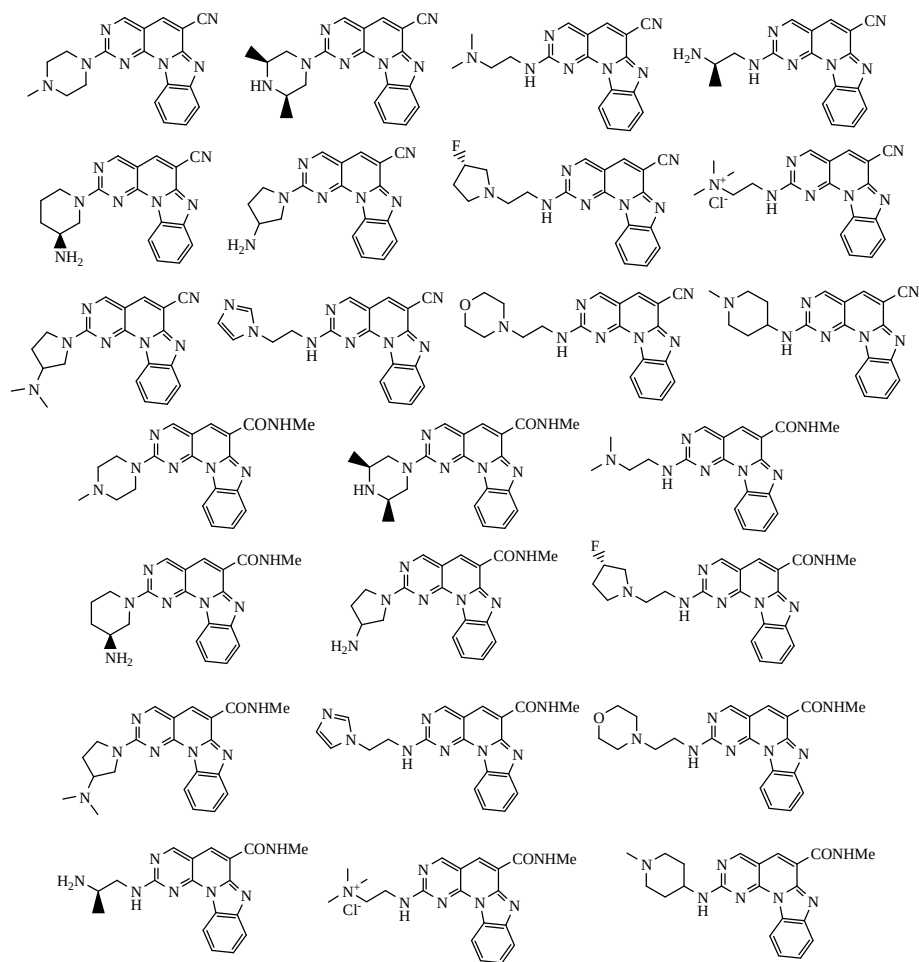
Los ejemplos específicos sin limitación de compuestos de la fórmula II(C) como se describe en la presente se ilustran en la Figura 3.

Figura 3

10

15

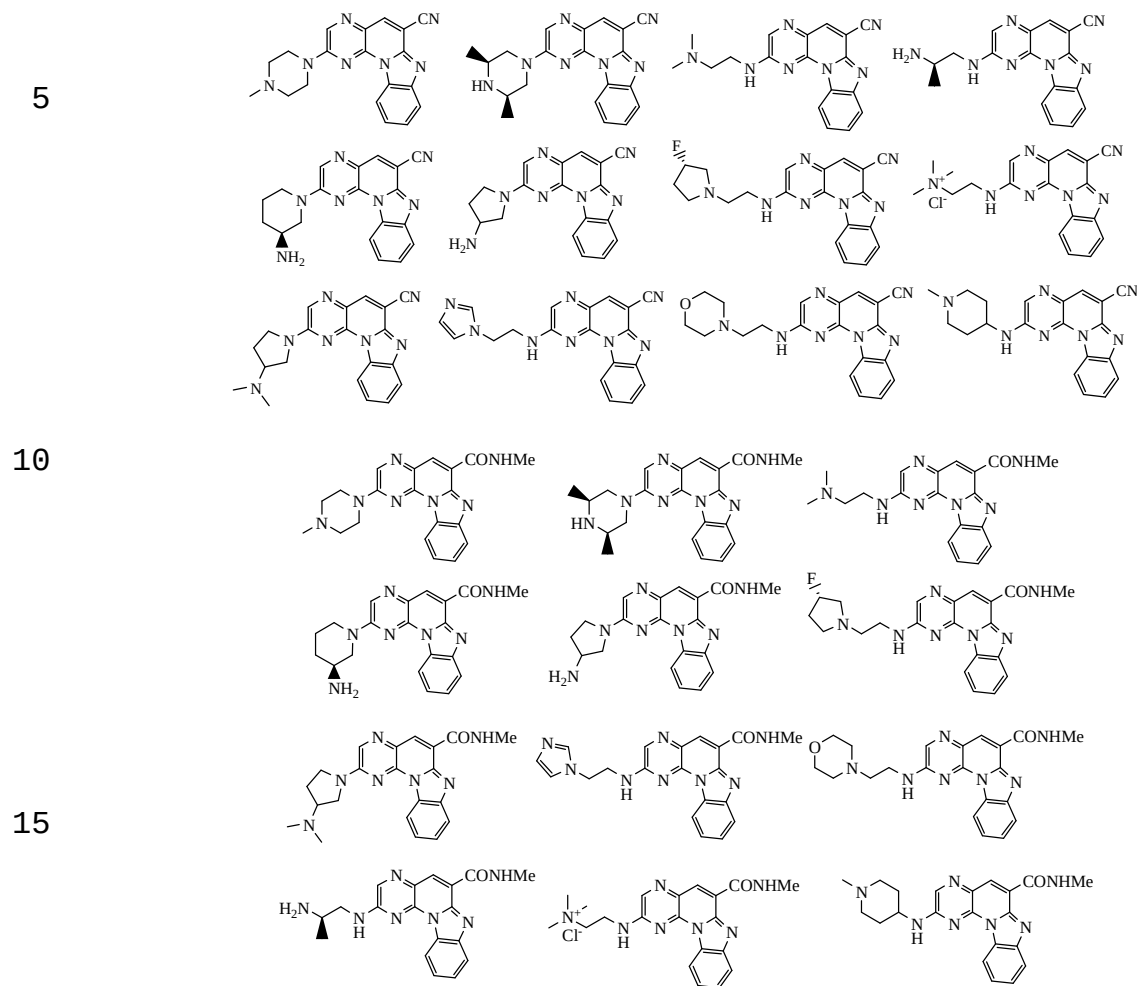
20



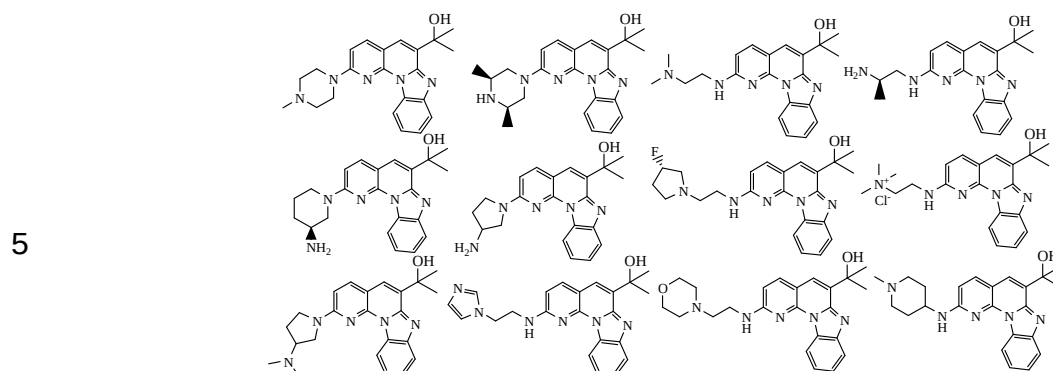
Los ejemplos específicos sin limitación de los

compuestos de la fórmula II(D) como se describen en la presente se ilustran en la Figura 4.

Figura 4



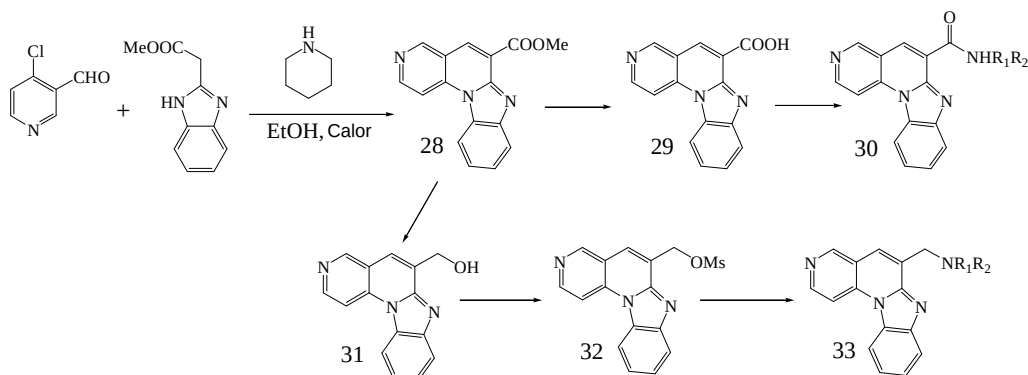
Los ejemplos específicos sin limitación de los compuestos descritos en la presente se ilustran en la Figura

Figura 5

Un método para preparar compuestos de la fórmula VI(B) se ilustran en el Esquema de Reacción Ejemplar 11.

Esquema de Reacción Ejemplar 11

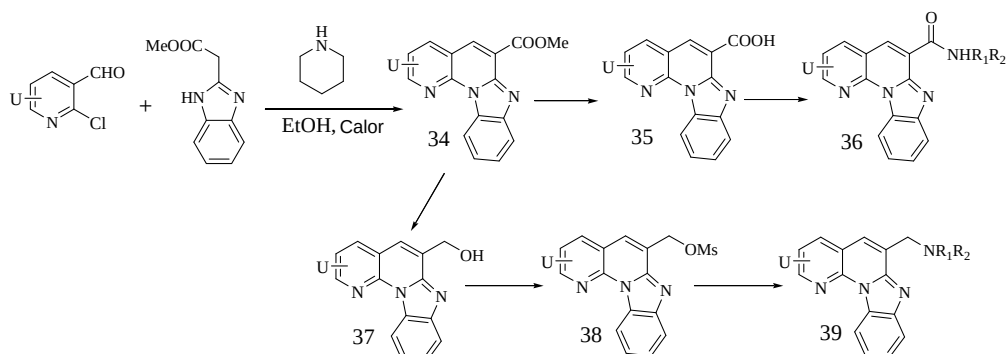
10



Un método para preparar compuestos de la fórmula VI(A) se ilustran en el Esquema de Reacción Ejemplar 12.

Esquema de Reacción Ejemplar 12

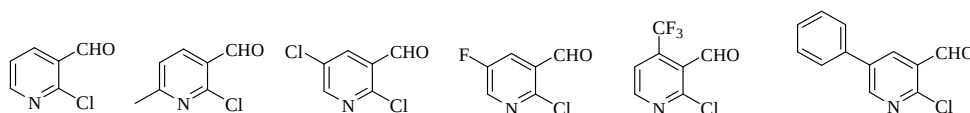
20



Los compuestos 30 y 34 se pueden preparar como se describió en el esquema de reacción ejemplar 8. El grupo de éster de metilo en el compuesto 28 y 34 se puede convertir a un hidroxilo usando un agente de reducción tal como LiBH_4 bajo condiciones apropiadas. La transformación del grupo hidroxilo en compuestos 31 y 37 a un grupo de partida, seguidos por sustitución nucleofílica lleva a compuestos 33 y 39 respectivamente.

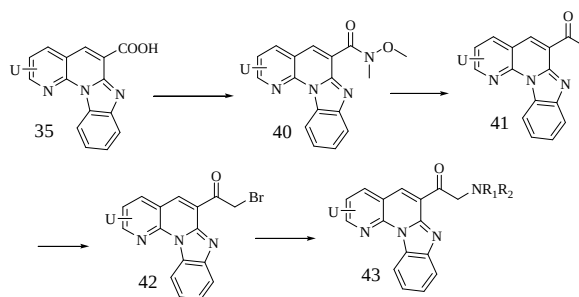
La Figura 6 proporciona ejemplos representativos no limitantes de cloropiridinacarboxaldehído sustituido.

Figura 6



El método para preparar compuestos de la fórmula VI(A) se ilustran en el Esquema de Reacción Ejemplar 13.

Esquema de Reacción Ejemplar 13

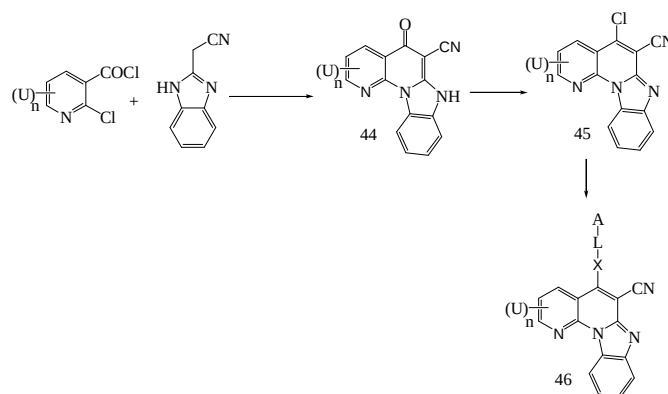


El compuesto 35 reacciona con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina bajo condiciones de acoplamiento amida apropiadas para dar el compuesto 40 y tratamiento posterior

de este compuesto con un reactivo organometálico tal como MeMgBr lleva a compuesto 41. El tratamiento del compuesto 41 con reactivo de bromación tal como *N*-Bromosuccinimida da el compuesto 42. La sustitución nucleofílica con aminas lleva al compuesto 43.

Un método para preparar compuestos de la fórmula V(A), V(B), V(C) y V(D) se ilustran en el Esquema de Reacción Ejemplar 14.

Esquema de Reacción Ejemplar 14



El Compuesto 44 se prepara de acuerdo a la Patente de E.U.A. No. 7816524. La cloración del compuesto 44 usando agente de cloración tal como POCl_3 lleva al compuesto 45. El compuesto 45 experimenta la sustitución nucleofílica con HX-L-A (como se definió anteriormente) para producir 46.

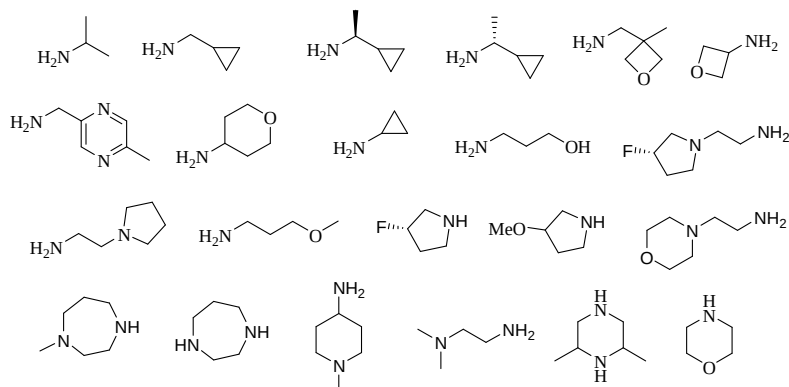
Los compuestos descritos en la presente también se preparan de acuerdo al Esquema de Reacción Ejemplar 15.

10



La Figura 7 proporciona ejemplos representativos no limitantes de R_2R_1NH usados en los esquemas de reacción ejemplares 12, 13, 14, y 15.

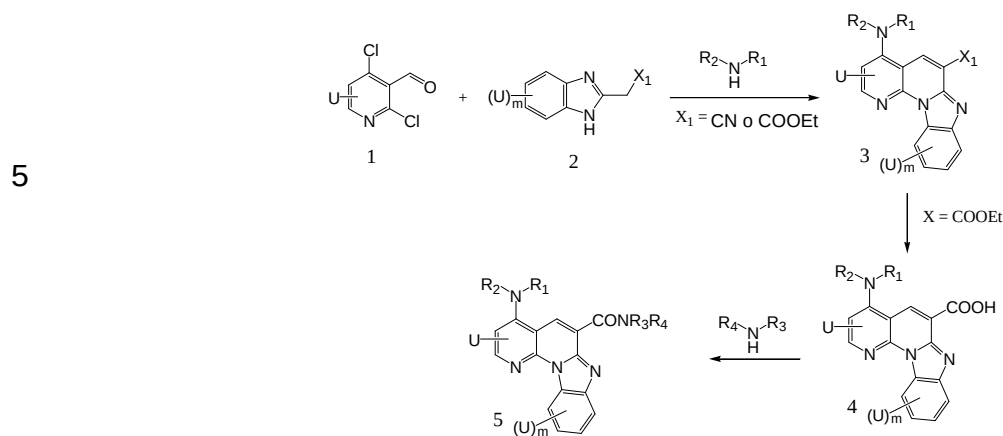
20



Los compuestos descritos en la presente también se

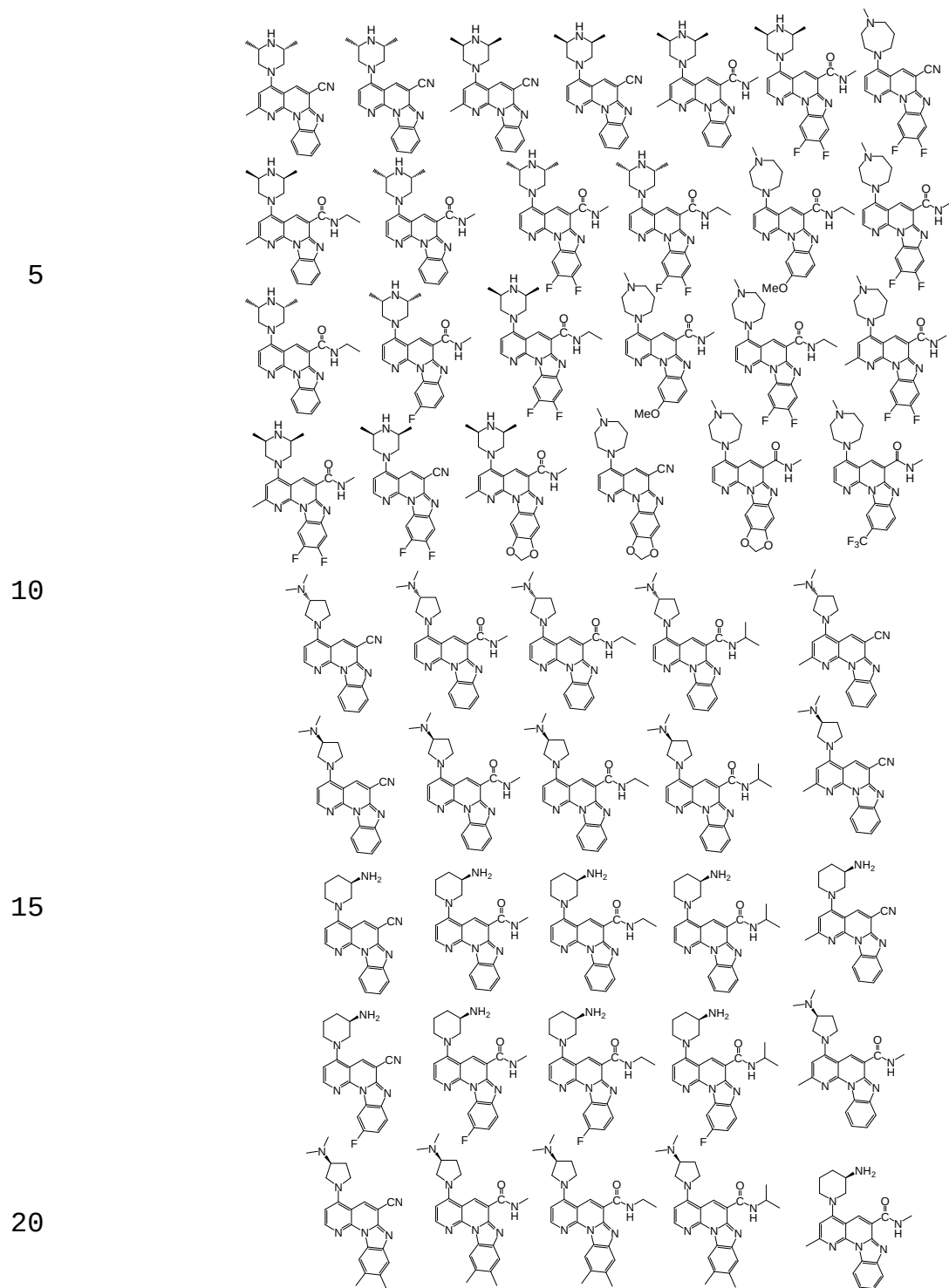
preparan de acuerdo a Esquema de Reacción Ejemplar 16.

Esquema de Reacción Ejemplar 16



El compuesto 3 se prepara de la reacción de reactivos 1 y 2 en solvente apropiado y temperatura apropiada en la presencia de una amina. El ácido 4 se puede preparar de hidrólisis del compuesto 3 ($X = \text{COOEt}$) y acoplamiento de amida posterior lleva al compuesto 5.

Los ejemplos específicos sin limitación que se pueden preparar por el método establecido en el Esquema de Reacción Ejemplar 16 incluyen:



Otros ejemplos no limitativos específicos preparados por los métodos descritos en la presente incluyen:

Metilamida del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-

triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-
1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Hidroxiamida del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-
5 trifluorometil-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Hidroxiamida del ácido 2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-
il)-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Hidroxiamida del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-
1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

10 Metoxi-amida del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-
1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metoxi-amida del ácido 2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-
il)-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metoxi-amida del ácido 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-
15 trifluorometil-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-(3-Amino-piperidin-1-il)-1,7,11b-
triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metil-
1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

20 Metilamida del ácido 4-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-
trifluorometil-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-
etilamino]-2-trifluorometil-1,7,11b-triazaz-benzo[c]fluoreno-
6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etilamino]-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etilamino]-2-metil-
5 1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

2-Metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

10 4-(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

4-(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

4-[1,4]Diazepan-1-il-2-metil-1,7,11b-triaza-
15 benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo

Metilamida del ácido 4-[1,4]Diazepan-1-il-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

20 [4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-morfolin-4-il-metanona

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

5 (2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-Metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

10 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 2-Metil-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-metoxi-etil)-amida del ácido 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

oxetan-3-ilamida del ácido 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 10-Cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 9-Cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-
9,10-dimetil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-
1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

5 Metilamida del ácido 4-(2-Dietilamino-etilamino)-
1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-[(1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-
amino]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-
10 1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-
il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Isopropilamida del ácido 4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-
1-il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

15 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-
1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno

4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(5-metil-
[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno

4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-
20 il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-
1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-oxazol-2-il-1,7,11b-
triaza-benzo[c]flúor

4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-oxazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

5 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno

Metilamida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Isopropilamida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 3-Fluoro-2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

20 Metilamida del ácido 3-Fluoro-2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Isopropilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-

3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Ciclopropilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Etilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Etilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Ciclopropilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-

benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-4-metil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-3-fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

5 Metilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Etilamida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 10-Cloro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 10-Ciano-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 9,10-Dimetil-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-

carboxílico

Metilamida del ácido 4-Metil-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metilamida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-trifluorometil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Hidroxiamida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Metoxi-amida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

N'-metil-hidrazida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Amida del ácido 3-Fluoro-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Amida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

Ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-

carboxílico

(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-

carboxílico

5 [2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona

[2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-metanona

(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-metanona

15 (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-metanona

Metilamida del ácido 2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

20 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

(1-Metil-azetidin-3-il)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2,2-Difluoro-etil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

[1,4]Diazepan-1-il-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona

(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona

(4-Metil-piperazin-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona

(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona

6-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

6-(4H-[1,2,4]Triazol-3-il)-3,7,11b-triaza-benzo[c]flúor

(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2-Metil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 2,4-Dimetil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 2-Metil-3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-(2-metil-3,7,11b-triaza-

benzo[c]fluoren-6-il)-metanona

Cierta terminología

A menos que se establezca de otra manera, los siguientes términos usados en esta especificación tienen las definiciones dadas a continuación. El uso del término “que incluye” así como otras formas, tal como “incluyen”, “incluye,” e “incluyendo,” no es limitante. Los encabezados de sección usados en la presente son para propósitos de organización únicamente y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Como se usa en la presente, C_1-C_x incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . A manera de ejemplo únicamente, un grupo designado como “ C_1-C_4 ” indica que existen uno hasta cuatro átomos de carbono en la porción, esto es grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Así, a manera de ejemplo únicamente, “alquilo C_1-C_4 ” indica que existen uno hasta cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, esto es, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *t*-butilo.

Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es de cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, el grupo “alquilo” tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, esto es un alquilo C_1-C_{10} . Siempre que

aparece en la presente, un intervalo numérico tal como "1 hasta 10" se refiere a cada entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "1 hasta 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo consiste de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta y que incluye 10 átomos de carbono, aunque la definición actual también cubre la ocurrencia del término "alquilo" donde ningún intervalo numérico se designa. En algunas modalidades, un alquilo es un alquilo C₁-C₆. En un aspecto el alquilo es metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, o t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, o hexilo.

Un grupo "alquileno" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente pueden ser un alquileno por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. En algunas modalidades, un alquileno es un alquileno C₁-C₆. En otras modalidades, un alquileno es un alquileno C₁-C₄. Los grupos alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

"Azacíclico" o "anillo azacíclico" se refiere a un

anillo monocíclico saturado, parcialmente no saturado, o aromático de 3-7 miembros o un sistema de anillo bicíclico fusionado de 8-12 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Tales anillos azacíclicos pueden opcionalmente
5 contener desde 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S como miembros en el anillo, y pueden estar opcionalmente substituidos en la medida en que tales substituciones tengan sentido químico.

“Deuteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo donde 1 o
10 más átomos de hidrógeno de un alquilo se reemplazan con deuterio.

El término “alquenilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el cual al menos un enlace doble carbono-carbono está presente. En una modalidad, un grupo alquenilo tiene la
15 fórmula $-C(R)=CR_2$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser las mismas o diferentes. En algunas modalidades, R es H o un alquilo. Ejemplos no limitativos de un grupo alquenilo incluyen $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, y $-CH_2CH=CH_2$.

20 El término “alquinilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el cual al menos un enlace triple carbono-carbono está presente. En una modalidad, un grupo alquenilo tiene la fórmula $-C\equiv C-R$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. En algunas modalidades, R es H

o un alquilo. Ejemplos no limitativos de un grupo alquinilo incluyen $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se define en la presente.

5 El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(\text{alquil})_xH_y$, donde x es 0 e y es 2, o donde x es 1 e y es 1, o donde x es 2 e y es 0.

El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de π -electrones deslocalizado que contiene
 10 $4n+2$ π electrones, donde n es un entero. El término "aromático" incluye ambos grupos arilo carbocíclico ("arilo", *por ejemplo*, fenilo) y arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (*por ejemplo*, piridina). El término incluye grupo policíclicos de anillo monocíclico o fusionado
 15 (*esto es*, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo donde los átomos que forman la estructura del anillo son todos átomos de carbono. El término
 20 distingue así anillos carbocíclico de "heterocíclico" o "heterociclos" en los cuales estructura de anillo contiene al menos un átomo el cual es diferente de carbono. En algunas modalidades, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas modalidades, ambos anillos

de un carbociclo bicíclico son aromáticos.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. En un aspecto, arilo es fenilo o un naftilo. En algunas modalidades, un arilo es un fenilo. En algunas modalidades, un arilo es un arilo C₆-C₁₀. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo es un monoradical o un diradical (esto es, un grupo arileno).

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico alifático, no aromático, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (esto es átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En algunas modalidades, los cicloalquilos son compuestos espirocíclicos o puenteados. En algunas modalidades, los cicloalquilos se fusionan opcionalmente con un anillo aromático, y el punto de enlace está en un carbono que no es un átomo de carbono de anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen desde 3 hasta 10 átomos en el anillo. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo son seleccionados de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas modalidades, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆.

El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o

“haluro” significa fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, halo es fluoro, cloro, o bromo.

El término “fluoroalquilo” se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoralquilo es un fluoroalquilo C₁-C₆.

El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos esqueléticos del alquilo están seleccionados de un átomo diferente de carbono, *por ejemplo*, oxígeno, nitrógeno (*por ejemplo* -NH-, -N(alquilo)-, azufre, o combinaciones de los mismos. Un heteroalquilo se enlaza al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

El término “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos heterocicloalquilos (también conocidos como grupos heteroalíclicos) que contienen uno hasta cuatro heteroátomos en los anillos, donde cada heteroátomo en los anillos se selecciona de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene desde 3 hasta 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que cualquier anillo no contiene dos átomos O, o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como

heterocicloalquilos) incluyen anillos que tienen 3 hasta 10 átomos en su sistema de anillo y grupos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos que tienen 5 hasta 10 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo fusionado benzo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrothiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-il, pirrolin-3-il, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, indolin-2-onilo, isoindolin-1-onilo, isoindolina-1,3-dionilo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, isoindolina-1,3-ditionilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, y quinolizínilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo,

pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo,
 tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo,
 oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo,
 isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo,
 5 cinnolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo,
 piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo,
 oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo,
 benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo,
 quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo. Los grupos
 10 precedentes son ya sea enlazados por C (o ligados por C) o
 enlazados por N cuando ello sea posible. Por ejemplo, un
 grupo derivado de pirrol incluye ambos pirrol-1-il (enlazados
 por N) o pirrol-3-il (enlazados por C). Además, un grupo
 derivado de imidazol incluye imidazol-1-il o imidazol-3-il
 15 (ambos enlazados por N) o imidazol-2-il, imidazol-4-il o
 imidazol-5-il (todos enlazados por C). Los grupos
 heterocíclicos incluyen sistemas de anillo fusionado benzo.
 Los heterociclos no aromáticos se substituyen opcionalmente
 con una o dos porciones oxo (=O), tal como pirrolidin-2-ona.
 20 En algunas modalidades, al menos uno de los dos anillos de un
 heterociclo bicíclico es aromático. En algunas modalidades,
 ambos anillos de un heterociclo bicíclico son aromáticos.

Los términos "heteroarilo" o, alternativamente,
 "heteroaromático" se refiere a un grupo arilo que incluye uno

o más anillos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen heteroarilos monocíclicos y heteroarilos bicíclicos. Los heteroarilos monocíclicos incluyen

5 piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y furazanilo. Los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizina,

10 indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, y pteridina. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-

4 N átomos en el anillo. En algunas modalidades, un

15 heteroarilo contiene 1-4 átomos N en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-4 átomos N, 0-1 átomos O, y 0-1 átomos S en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 1-4 átomos N, 0-1 átomos O, y 0-1 átomos S en el anillo. En algunas modalidades, heteroarilo es un

20 heteroarilo C_1 - C_9 . En algunas modalidades, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C_1 - C_5 . En algunas modalidades, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas modalidades, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C_6 - C_9 .

Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalíciclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo se fusiona con un arilo o heteroarilo. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperidin-2-onil, pirrolidina-2,5-ditionilo, pirrolidina-2,5-dionilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-onilo, o tiazolidin-2-onilo. El término heteroalíciclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, que incluye pero no se limita a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos N en el anillo. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos N, 0-2 átomos O y 0-1 átomos S en el anillo.

El término "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos porciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran que son parte de subestructura mayor. En un aspecto, cuando un grupo descrito

en la presente es un enlace, el grupo referenciado está ausente permitiendo de este modo un enlace a formarse entre los grupos identificados restantes.

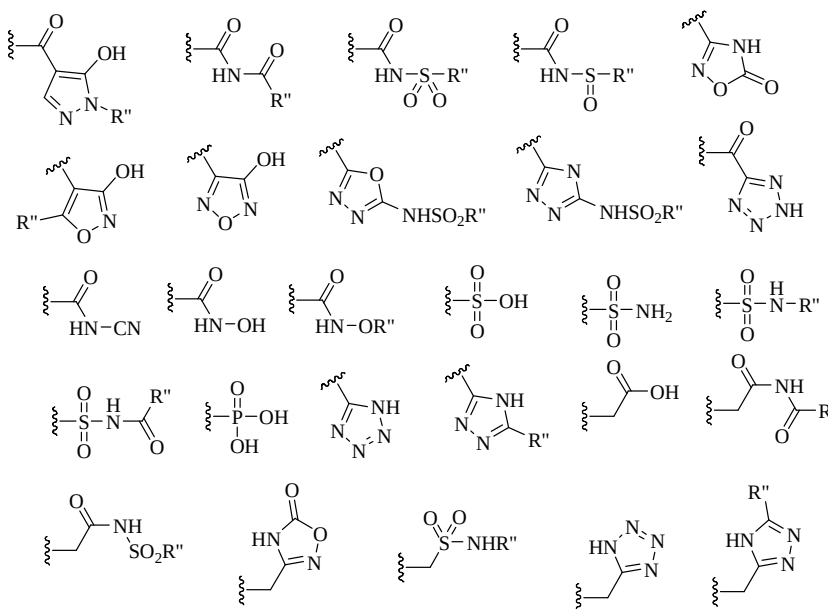
El término "porción" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las porciones químicas son entidades químicas frecuentemente reconocidas incrustadas en o adjuntadas a una molécula.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, y arilsulfona. En algunas otras modalidades, sustituyentes opcionales son independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₄, heteroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, -

Salquilo C₁-C₄, -S(=O)alquilo C₁-C₄, y -S(=O)₂alquilo C₁-C₄. En algunas modalidades, los sustituyentes opcionales son independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas modalidades, los grupos substituidos están substituidos con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas modalidades, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O).

"Bioisóestero de carboxilato" o "bioisóestero de carboxi" como se usa en la presente se refiere a una porción que se espera que se cargue negativamente a un grado substancial en pH fisiológico. En ciertas modalidades, el bioisóestero de carboxilato es una porción seleccionada del grupo que consiste de:

15



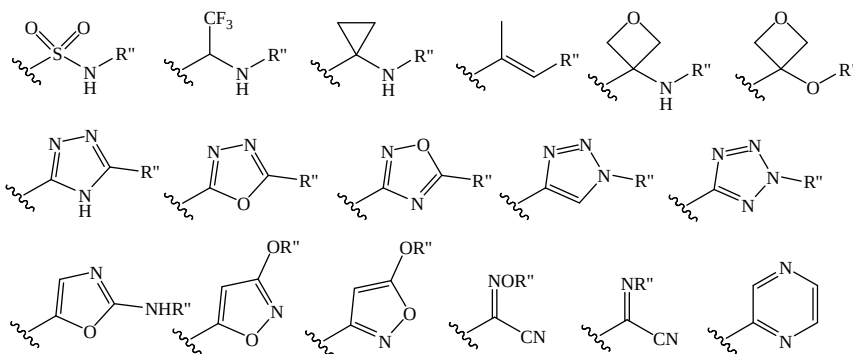
20

y sales de los anteriores, en donde cada R'' es

independientemente H o un miembro opcionalmente sustituido
seleccionado del grupo que consiste de anillo alquilo C_{1-10} ,
alquenilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{2-10} , carbocíclico C_{3-8} ; o R'' es
un anillo alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , o heteroalquilo C_{2-10}
5 sustituido con un anillo carbocíclico C_{3-8} o anillo
heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido.

El bioisótero de amida y bioisótero de éster como se
usa en la presente se refiere a porciones representadas por
los siguientes ejemplos:

10



15

en donde cada R'' es independientemente H o un miembro
opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste
de anillo alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{2-10} ,
carbocíclico C_{3-8} ; o R'' es un alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , o
heteroalquilo C_{2-10} sustituido con un anillo carbocíclico C_{3-8}
20 opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico C_{3-8} .

Los compuestos presentados en la presente pueden poseer
uno o más estéreocentros y cada centro pueden existir en la
configuración R o S. Los compuestos presentados en la
presente incluyen todas las formas diaestereoméricas,

enantioméricas, y epidérmicas así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los estereoisómeros se pueden obtener, si se desea, por métodos conocidos en la técnica tal como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros individuales por
5 columnas cromatográficas quirales o por síntesis estereoselectiva.

Una "amina cuaternaria" es un ion poliatómico positivamente cargado de la estructura NR_4^+ , donde R es un grupo alquilo o arilo. Los cuatro (4) grupos R que
10 constituyen la amina cuaternaria pueden ser los mismos o diferentes y se pueden conectar entre sí. Las aminas cuaternarias se pueden preparar por la alquilación de aminas terciarias, en un proceso llamado cuaternización, así como por otros métodos conocidos en la técnica.

15 El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que tiene no efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto que se trata.

El término "modular" como se usa en la presente,
20 significa interactuar con un objetivo ya sea directamente o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, que incluye, a manera de ejemplo únicamente, aumentar la actividad del objetivo, para inhibir la actividad del objetivo, para limitar la actividad del objetivo, o para

extender la actividad del objetivo.

El término "modulador" como se usa en la presente, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo ya sea directamente o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradador, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, un modulador es un antagonista. En algunas modalidades, un modulador es un degradador.

Los términos "administrar", "que administra", "administración", y similares, como se usa en la presente, se refiere a los métodos que se pueden usar para permitir el suministro de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Aquellos de experiencia en la técnica están familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones descritos en la presente se administran oralmente.

Los términos "co-administración" o similares, como se

usa en la presente, significa abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir los regímenes de tratamiento en los cuales los agentes se administran por la misma o
5 diferente ruta de administración o al mismo o diferente tiempo.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto
10 que se administra, el cual aliviará en algún grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado incluye reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una
15 "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso
20 individual se determina opcionalmente usando técnicas, tal como un estudio de escalada de dosis.

Los términos "mejora" o "que mejora", como se usa en la presente, significa incrementar o prolongar ya sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a

que mejora el efecto de agentes terapéuticos, el término “que mejora” se refiere a la capacidad para incrementar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una “cantidad efectiva
5 que mejora”, como se usa en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término “combinación farmacéutica” como se usa en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o
10 combinación de más de un ingrediente activo e incluye ambas combinaciones fija y no fija de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un co-
15 agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un co-agente, se
20 administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin plazos de intervención específicos, en donde tal administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a terapia

de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

5 El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de Mamíferos: humanos, primates no humanos tal como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja tal como ganado, caballos, ovejas,
10 cabras, cerdos; animales domésticos tal como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tal como ratas, ratones y conejillos de indias, y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", como
15 se usa en la presente, incluyen aliviar, disminuir o aminorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, *por ejemplo*, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causando regresión de la
20 enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Composiciones Farmacéuticas

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se usan farmacéuticamente. Se entiende en la técnica que la formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), incorporados en la presente como referencia para tal descripción.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se administran ya sea solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La

administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente se puede efectuar por cualquier método que permite el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a suministro por

5 medio de rutas entéricas (que incluyen tubo de alimentación oral, gástrico o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), rutas de administración parenterales (inyección o infusión, que incluye intra-arterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular,

10 intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), por inhalación, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (que incluye epicutáneo, cutáneo, edema, gotas para los ojos, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque

15 la ruta más adecuada puede depender de por ejemplo la afección y trastorno del destinatario. A manera de ejemplo únicamente, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar localmente al área que necesita de tratamiento, por, por ejemplo, infusión local durante la cirugía,

20 aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter, o implante. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un órgano o tejido enfermo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se presentan como unidades

discretas tal como cápsulas, sellos o comprimidos cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. En algunas modalidades, el ingrediente activo está presente como un bolo, electuario o pasta.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, suaves hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden hacer al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas modalidades, los comprimidos están recubiertos o anillados y se formulan para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la presente. Todas las formulaciones para administración oral

deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tal como almidones, y/o lubricantes tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas suaves, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, parafina líquida, o polietilen glicoles líquidos. En algunas modalidades, los estabilizadores se agregan. Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones de azúcar concentradas se pueden usar, lo cual puede opcionalmente contener goma arábica, talco, pirrolidona de polivinilo, gel de carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente. Colorantes o pigmentos se pueden agregar a los comprimidos o recubrimientos de Gragea para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral por inyección, *por ejemplo*, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampolletas o en

recipientes multi-dosis, con un conservador agregado. Las composiciones pueden adoptar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes del formulario tal como agentes de suspensión, de estabilización y/o dispersantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollitas selladas y viales, y se pueden almacenar en forma de polvo o en una afección secada por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua libre de pirógeno estéril, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase previamente descrita.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa (aceitosa) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del destinatario; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes lipofílicos adecuados o vehículos incluyen aceites grasos tal como aceite de

ajonjolí, o ésteres de ácido graso sintéticos, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como

5 sodio carboximetil celulosa, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede también contener estabilizadores o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

10 Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por

15 ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

20 Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular en composiciones rectales tal como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tal como manteca de cacao, polietilen glicol, u otros glicéridos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente, que es por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instalación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, tal que el compuesto no entra significativamente al torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tal como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para la administración tópica, desde 0.001% hasta 10% p/p, por ejemplo desde 1% hasta 2% en peso de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas para administración por

inhalación se suministran convenientemente de un insuflador, nebulizador presurizado u otros medios convenientes de suministro en un aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como

5 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para

10 administración por inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma

15 de dosificación unitaria, en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres de los cuales el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Se debe entender que además de los ingredientes anteriores particularmente mencionados, los compuestos y

20 composiciones descritos en la presente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica en referencia al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Métodos de Dosificación y Regímenes de Tratamiento

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usan en la preparación de medicamentos para el
5 tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiarían de inhibir la transcripción POL1. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente en un mamífero que necesita de tal tratamiento, implica la administración de
10 composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en cantidad terapéuticamente efectivas a tal mamífero.

15 En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar afecciones asociadas con transcripción de polimerasa I, que comprende: administrar a un paciente que necesita de los mismos una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En otra modalidad, la invención proporciona
20 un método para inhibir la transcripción de polimerasa I: que comprende, poner en contacto la enzima con un compuesto de la invención. En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para inhibir la transcripción de polimerasa I: que comprende, administrar un primer compuesto

a un sujeto que se convierte *in vivo* a un compuesto de la invención.

Las "afecciones asociadas con transcripción de polimerasa I" incluyen trastornos y enfermedades en las
5 cuales la inhibición de transcripción de polimerasa I proporciona un beneficio terapéutico, tal como cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, inflamación, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), enfermedad
10 cardiovascular, infecciones virales, enfermedad dermatológica, y enfermedades y afecciones relacionadas con angiogénesis no controlada, y similares. Donde los términos generales se usan en la presente para describir afecciones asociadas con transcripción de polimerasa I se entiende que
15 las afecciones más específicamente descritas mencionadas en los diversos manuales diagnósticos y otros materiales se incluyen dentro del alcance de esta invención.

El término "cáncer", como se usa en la presente se refiere a un crecimiento anormal de células, tienden a
20 proliferar de manera incontrolada y, en algunos casos, hacer metástasis (propagación). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tal como aquellos de la vejiga, intestino, cerebro, pecho, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u

otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tal como las leucemias). Ver, Ding X Z et al., *Anticancer Drugs*. 2005 June; 16(5):467-73. Review; Chen X et al., *Clin Cancer Res*. 2004 Oct. 1; 10(19): 6703-9, cada una de las cuales se incorporan como referencia en la presente en su totalidad.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de cáncer incluye tratamiento de todas las neoplasias, independientemente de su apariencia histopatológica. Particularmente, los cánceres que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la sangre, que incluye mielofibrosis, leucemia (que incluye leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica aguda), cáncer de la piel, que incluye melanoma, carcinoma de célula basal, y carcinoma de célula escamosa, hueso, hígado, pulmón (que incluye tumor de pulmón de célula escamosa, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer broncoalveolar), cerebro, pecho, próstata, laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, ducto biliar, paratiroides, tiroides, adrenal, tejido neural, vejiga, bazo, cabeza y cuello, que incluye la mandíbula, boca, y nariz, colon, estómago, testículos, esófago, útero, cerviz y vulva, colorrectal, bronquios, ducto biliar, vejiga, riñón, ovario, páncreas, mieloma múltiple, linfomas, carcinoma de célula

basal, carcinoma de célula escamosa de tipo ulcerante y papilar, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, mieloma, tumor de célula gigante, tumor de células de islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células vellosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplasico, tumor del habitus marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomioma, displasia cervical y carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplástico, micosis fungicida, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma de no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, osteogénico y otro sarcoma, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, carcinomas epidermoides, y otros carcinomas y sarcomas.

Los tumores benignos también se pueden tratar por los compuestos de la presente invención e incluyen, pero no se limitan a, hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia focal nodular, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de ducto biliar, cistanoma de ducto biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracoma, granulomas piógenos, y similares, y afecciones de

hamartoma tal como Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Cowden, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS, por sus siglas en inglés), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte-Duclos y

5 Esclerosis Tuberosa (TSC, por sus siglas en inglés).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar proliferación anormal de células debido a lesiones al tejido corporal durante la cirugía. Estas lesiones pueden surgir como un resultado de una

10 variedad de procedimientos quirúrgicos tal como cirugía articular, cirugía intestinal, y cicatrices queloides. Las enfermedades que producen tejido fibroso incluyen enfisema. Los trastornos del movimiento repetitivo que se pueden tratar usando la presente invención incluyen síndrome del túnel

15 carpiano.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la prevención de restenosis que es el control de proliferación no deseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de endoprótesis

20 varcular en el tratamiento de enfermedad vascular.

Las respuestas proliferativas asociadas con trasplante de órgano que se pueden tratar usando inhibidores de transcripción Pol I de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a potenciales rechazos de

órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante del corazón, pulmón, hígado, riñón, y otros órganos o sistemas de órganos.

5 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de angiogénesis anormal que incluye la angiogénesis anormal que acompaña artritis reumatoide, edema y lesión cerebral relacionada con la reperfusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia ovárica e hipervascularidad,
10 (síndrome de ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética, y otras enfermedades angiogénicas oculares tal como retinopatía de precocidad (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo del injerto corneal, glaucoma neovascular, síndrome de Oster Webber,
15 neuvascularización retinal/coroidea y neuvascularización corneal, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Pagets, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia falciforme, sarcoide, sífilis, enfermedades de la carótida obstructiva
20 pseudoxantoma elástico, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de precocidad, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechets, infecciones que causan una retinitis o coroiditis,

presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, trauma y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubesis (neovascularización del ángulo), enfermedades causadas por la proliferación anormal de fibrovascular o tejido fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, sjögren, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de precocidad, rechazo del injerto corneal, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, Infecciones micobacterianas, degeneración de lípido, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por Herpes simple, infecciones por Herpes zoster, infecciones por protozoarios, y sarcoma de Kaposi, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), epilepsia, incautaciones, enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa, que incluye enfermedad neurodegenerativa impulsada por apoptosis, causada

por lesión traumática, hipoxia aguda, isquemia o neurotoxicidad por glutamato.

Por ejemplo, se entiende que los tratamientos de inflamación incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis
5 aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis no controlada, enfermedades del
10 intestino inflamatorias tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, sarcoidosis, y artritis reumatoide, sarcoidosis, y trastorno granulomatoso multisistémico.

Por ejemplo, se entiende que el tratamiento de autoinmune incluye, pero no se limitan a, glomerulonefritis,
15 artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis
20 múltiple, enfermedad del intestino inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto vs. hospedero, esclerosis múltiple, o síndrome de Sjögren.

En ciertas modalidades, las composiciones que contienen

los compuestos descritos en la presente se administran para
tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas
aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a
un paciente que ya padece de una enfermedad o afección, en
5 una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente
detener al menos uno de los síntomas de la enfermedad o
afección. Las cantidades efectivas para este uso dependen de
la severidad y curso de la enfermedad o afección, terapia
previa, el estado de salud del paciente, peso, y respuesta a
10 los fármacos, y el juicio del médico tratante. Las cantidades
terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente por
métodos que incluyen, pero no se limitan a, una escalada de
dosis y/o ensayo clínico de dosis variadas.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que
15 contienen los compuestos descritos en la presente se
administran a un paciente susceptible a o de otra manera en
riesgo de una enfermedad particular, trastorno o afección.
Tal cantidad se define como una "cantidad profilácticamente
efectiva o dosis". En este uso, las cantidades precisas
20 también dependen del estado de salud del paciente, peso, y
similares. Cuando se usa en pacientes, las cantidades
efectivas para este uso dependerán de la severidad y curso de
la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el
estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el

juicio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, quien previamente experimentó al menos un síntoma de la enfermedad que se trata y está actualmente en remisión, una composición
5 farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con objeto de prevenir un retorno de los síntomas de la enfermedad o afección.

En ciertas modalidades en donde la afección del paciente
10 no mejora, bajo la discreción del médico la administración de los compuestos se administra crónicamente, es decir, por un periodo extendido de tiempo, que incluye durante toda la duración de la vida del paciente con objeto de mejorar o de otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad
15 o afección del paciente.

En ciertas modalidades en donde un estado del paciente no mejora, la dosis de fármaco que se está administrando se reduce temporalmente o suspende temporalmente por un cierto tiempo (*esto es, una "descanso de fármaco"*). En modalidades
20 específicas, el tiempo del descanso de fármaco es entre 2 días y 1 año, que incluye a manera de ejemplo únicamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, o más de 28 días. La reducción de dosis durante un descanso de fármaco es, a

manera de ejemplo únicamente, por 10%-100%, que incluye a manera de ejemplo únicamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, y 100%.

5 Una vez que se han producido las mejoras de las condiciones del paciente, una dosis de mantenimiento se administra si es necesario. Después, en modalidades específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reducen, como una función de los
10 síntomas, a un nivel en el cual la enfermedad mejorada, trastorno o afección se retenida. En ciertas modalidades, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente a largo plazo sobre cualquier reaparición de síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponde a tal
15 cantidad varía dependiendo de los factores tal como el compuesto particular, condición de la enfermedad y su severidad, la identidad (*por ejemplo*, peso, sexo) del sujeto u hospedero que necesita de tratamiento, pero sin embargo se determina de acuerdo a las circunstancias particulares que
20 rodean el caso, que incluyen, *por ejemplo*, el agente específico que se está administrando, la vía de administración, la afección que se trata, y el sujeto u hospedero que se trata.

En general, sin embargo, las dosis empleadas para

tratamiento de humano adulto están típicamente en el intervalo de 0.01 mg-5000 mg por día. En un aspecto, las dosis empleadas para tratamiento de humano adulto son desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 1000 mg por día. En una
5 modalidad, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis simple o en dosis divididas administradas simultáneamente o en intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

En una modalidad, las dosificaciones diarias apropiadas
10 para el compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 50 mg/kg por peso corporal. En algunas modalidades, la dosificación diaria o la cantidad de activo en la forma de dosificación son inferiores
15 o superiores que los intervalos indicados en la presente, con base en un número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas modalidades, las dosificaciones diarias y unitarias se alteran dependiendo de un número de variables que incluyen, pero no se limitan a, la
20 actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratarse, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la severidad de la enfermedad o afección que se trata, y el juicio del médico.

La toxicidad y eficacia terapéutica de tales regímenes

terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación del LD₅₀ y el ED₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. En ciertas modalidades, los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan en formular el intervalo de dosificación diaria terapéuticamente efectivo y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para usar en mamíferos, que incluyen humanos. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos descritos en la presente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye el ED₅₀ con toxicidad mínima. En ciertas modalidades, el intervalo de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados son modalidades adicionales en las cuales la cantidad efectiva del compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es: (a) sistémicamente administrada al mamífero; y/o (b) oralmente administrada al mamífero; y/o (c) intravenosamente

administrada al mamífero; y/o (d) administrada por inyección al mamífero; y/o (e) tópicamente administrada al mamífero; y/o (f) no sistémicamente o localmente administrada al mamífero.

5 En cualquiera de los aspectos antes mencionados son modalidades adicionales que comprenden administraciones simples de la cantidad efectiva del compuesto, que incluye modalidades adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra
10 al mamífero múltiples veces durante el lapso de un día.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados son modalidades adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, que incluye modalidades adicionales en las cuales (i) el
15 compuesto se administra continuamente o intermitentemente: como en una dosis simple; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se
20 administra al mamífero cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende un descanso de fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; en el final del

descanso de fármaco, la dosificación del compuesto se reanuda. En una modalidad, la longitud del descanso de fármaco varía desde 2 días hasta 1 año.

En ciertas instancias, es apropiad administrar al menos
5 un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes anti-cáncer.

10 En una modalidad, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente es mejorar por administración de un adyuvante (esto es, por sí mismo el adyuvante tiene beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio
15 terapéutico global al paciente es mejora). O, en algunas modalidades, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa al administrar uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico.

20 Una amplia variedad de agentes terapéuticos puede tener un efecto sinérgico o terapéutico aditivo con los compuestos de acuerdo a la presente invención. Las terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más otros agentes terapéuticos

se pueden usar, por ejemplo, para: (1) mejorar los efectos terapéuticos de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos; (2) reducir los efectos secundarios exhibidos por uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos; y/o (3) reducir la dosis efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos. Se observa que la terapia de combinación pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o después del otro (terapia secuencial) así como cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

Ejemplos de tales agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, agentes de proliferación anti-célula, agentes anticáncer, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de la planta, y agentes biológicos.

Los agentes de proliferación anti-célula útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y derivados de los mismos, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, escualamina, inhibidor de tejido de metaloproteinasa-I, inhibidor de tejido de metaloproteinasa-2, inhibidor-1 del activador de

plasminógeno, inhibidor-2 del activador de plasminógeno, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel, factor 4 plaquetario, sulfato de protamina (clupeine), derivados de quitina sulfatada (preparados de conchas de cangrejo reina),
 5 complejo polisacárido peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores de metabolismo de la matriz, que incluye por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,1-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, beta-aminopropionitrilo fumarato,
 10 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta.-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-suero,
 15 alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disodio, ácido *n*-(2-carboxifenil-4-cloroantronílico disodio o "CCA", talidomida, esteroides angiostáticos, carboxinaminolmidazol, inhibidores de metaloproteinasa tal como BB94. Otros agentes anti-angiogénesis que se pueden usar incluyen anticuerpos,
 20 preferiblemente anticuerpos monoclonales frente a estos factores de crecimiento angiogénico: bFGF, aFGF, FGF-5, VEGF isoformas, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2.

Los inhibidores de quinasas mTOR, PI3K, MEK, MAPK, PIM o ERK son útiles en combinación con los compuestos de la

presente invención. Específicamente, (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidina-4,7(3*H*,8*H*)-diona útil en combinación con los compuestos de la presente invención. Los
5 inhibidores de quinasa Hedgehog son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Los inhibidores de proteasoma, en particular bortezomib es útil en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los inhibidores NAE, inhibidores VPS34, quinasa Aurora,
10 que incluye inhibidores de Aurora A, e inhibidores EGFR (ambos inhibidores de anticuerpos y quinasa) son útiles en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los agentes alquilantes útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se
15 limitan a, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), alquilalcona sulfonatos (por ejemplo busulfán), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina,
20 estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina, y procarbazona), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). La terapia de combinación que incluye un inhibidor de polimerasa I y un agente alquilante se espera que tenga efectos sinérgicos

terapéuticos en el tratamiento de cáncer y reduce los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los ejemplos de agentes antibióticos útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo
5 doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina y antracenediona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular dirigiéndose a diferentes componentes
10 celulares.

Los agentes antimetabólicos útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG),
15 mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, y gemcitabina. La terapia de combinación que incluye un compuesto descrito en la presente y un agente antimetabólico se espera que tenga efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reduzca los
20 efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes hormonales útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen estrógenos sintéticos (*por ejemplo* dietilstibestrol), antiestrógenos

(*por ejemplo* tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrogenos (bicalutamida, nilutamida, y flutamida), inhibidores de aromatasa (*por ejemplo*, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), cetozonazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación que incluye un compuesto descrito en la presente y un agente hormonal se espera que tenga efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos. Los agentes derivados de la planta útiles en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vinca (*por ejemplo*, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), taxanos (*por ejemplo*, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de la planta generalmente actúan como agentes antimitóticos que enlazan a tubulina e inhiben la mitosis. Las podofilotoxinas tal como etopósido se cree que interfieren con la síntesis de ADN al interactuar con topoisomerasa II, que lleva a la escisión de la hebra de ADN. La terapia de combinación que incluye un compuesto descrito en la presente y un agente derivado de la planta se espera que tenga efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos secundarios asociados con estos agentes

quimioterapéuticos.

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno o afección que se trata, el beneficio general experimentado por el paciente es simplemente un aditivo de los dos agentes terapéuticos o las experiencias del paciente de un beneficio sinérgico.

En ciertas modalidades, diferentes dosificaciones terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos en la presente se utilizarán en formular composición farmacéutica y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos descritos en la presente se administran en combinación con uno o más agente adicional, tal como un fármaco terapéuticamente efectivo adicional, un adyuvante o similares. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para usar en regímenes de tratamiento de combinación se determinan opcionalmente por medios similares a aquellos establecidos anteriormente para los propios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente abarcan el uso de dosificación metronómica, esto es, proporcionando dosis más frecuentes, más bajas con objeto de minimizar efectos secundarios tóxicos. En algunas modalidades, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los cuales la administración de un compuesto

descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se inicia antes de, durante, o después del tratamiento con un segundo agente descrito en la presente, y continúa hasta cualquier momento durante el
5 tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluyen tratamientos en los cuales un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el segundo agente que se usa en combinación se
10 administra simultáneamente o en diferentes momentos y/o a intervalos decrecientes o crecientes durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación además incluye tratamientos periódicos que empiezan y se detienen en varios momentos para asistir con el manejo clínico del paciente.

15 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o aminorar las afecciones para lo cual se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores (*por ejemplo* la enfermedad, trastorno o afección de los cuales el sujeto padece; la edad, peso, sexo, dieta, y
20 afección médica del sujeto). Así, en ciertas ocasiones, el régimen de dosificación actualmente empleado varía y, en algunas modalidades, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en la presente.

Para terapias de combinación descritas en la presente,

las dosificaciones de los compuestos co-administrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, en el fármaco específico empleado, en la enfermedad o afección que se trata etcétera. En modalidades adicionales, cuando se co-administra
5 con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en la presente se administra ya sea simultáneamente con uno o más de otros agentes terapéuticos, o secuencialmente.

En terapias de combinación, los múltiples agentes
10 terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en la presente) se administran en cualquier orden o aun simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos son, a manera de ejemplo únicamente, proporcionados en una forma unificada, simple, o
15 en múltiples formas (por ejemplo, como una píldora sencilla o como dos píldoras separadas).

Los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la
20 aparición de una enfermedad o afección, y la sincronización de administrar la composición que contiene un compuesto varía. Así, en una modalidad, los compuestos descritos en la presente se usan como un profiláctico y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar

afecciones o enfermedades con objeto de prevenir la
ocurrencia de la enfermedad o afección. En otra modalidad,
los compuestos y composiciones se administran a un sujeto
durante o tan pronto como sea posible después del inicio de
5 los síntomas. En modalidades específicas, un compuesto
descrito en la presente se administra tan pronto como sea
posible después de que el inicio de una enfermedad o afección
se detecta o sospecha, y por un periodo de tiempo necesario
para el tratamiento de la enfermedad. En algunas modalidades,
10 el periodo requerido para el tratamiento varía, y el periodo
de tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades
específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en modalidades
específicas, un compuesto descrito en la presente o una
formulación que contiene el compuesto se administra por al
15 menos 2 semanas, alrededor de 1 mes hasta alrededor de 5
años.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la
presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos, se administra en combinación con quimioterapia,
20 terapia de bloqueo hormonal, terapia de radiación,
anticuerpos monoclonales, o combinaciones de los mismos.

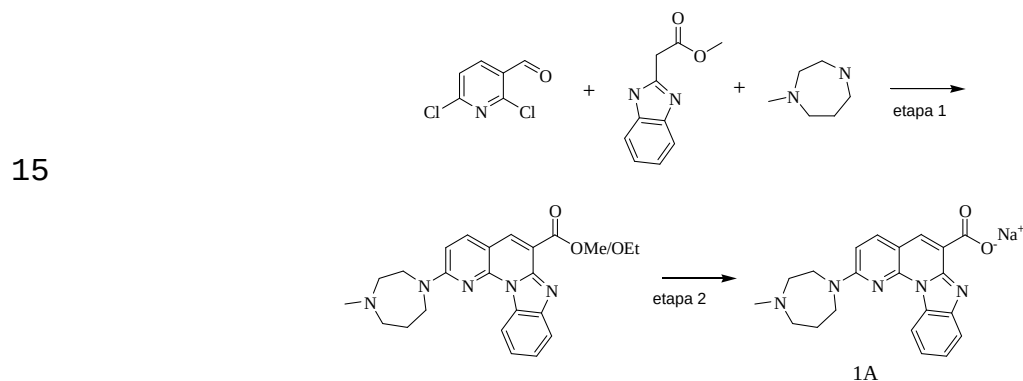
La quimioterapia incluye el uso de uno o más agentes
anti-cáncer.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos ilustrativos únicamente y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente.

5 Habiendo generalmente descrito ahora la invención, la misma será más fácil de entender mediante la referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración, y no están destinados a limitar la presente invención, a menos que se especifique.

10 **Ejemplo 1: Síntesis de sal de 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxilato sodio (Compuesto 1A)**



20 Etapa 1: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabeno[c]fluoreno-6-carboxílico de metilo y ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabeno[c]fluoreno-6-carboxílico de etilo.

A una suspensión de 2,6-dicloronicotinaldehído (3.55 g, 20.2 mmol) y benzimidazol-2-acetato de metilo (3.82 g, 20.1

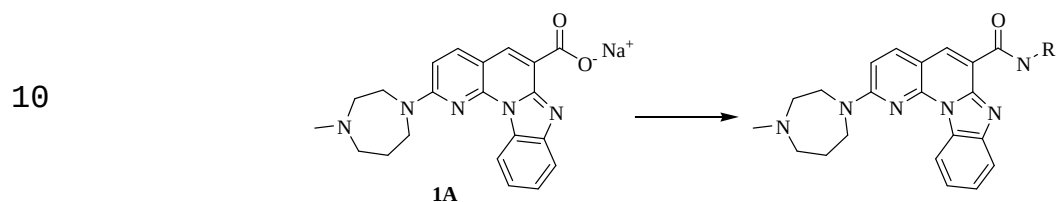
mmol, 1 eq.) en etanol (50 mL) se agregó *N*-metilhomopiperazina (4.66 mL, 37.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se
5 enfrió a -20°C y el precipitado se colectó por filtración para dar una primera cosecha de producto (2.61 g). El filtrado se concentró y el residuo se trituroó con acetato de etilo (50 mL) para dar una segunda cosecha (1.58 g). El filtrado se concentró y el residuo se trituroó con una mezcla
10 de metanol:agua (20 mL, 1:1 v/v) para dar una tercera (748 mg). Los cultivos combinados contenían una mezcla de los compuestos del título (4.94 g, 12.4 mmol, 61%) y se usaron sin purificación adicional. LCMS: 98% (8.8:1 OMe:OEt), Tr 1.434 min, ESMS m/z 390.1 ($M+H$)⁺ (éster Me), Tr 1.575 min,
15 ESMS m/z 404.1 ($M+H$)⁺ (éster Et).

Etapla 2: Síntesis de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzocfluoreno-6-carboxílico (1A)

Una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
20 1,7,11b-triaza-benzocfluoreno-6-carboxílico de metilo y etilo (productos combinados de la etapa previa, 2.77 g, 7.1 mmol) e hidróxido de sodio (284 mg, 14.2 mmol, 2 eq.) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano (30 mL, 1:1 v/v) se calentó a 60°C por 15 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y

el precipitado se colectó. El sólido se lavó con acetonitrilo (2 x 10 mL) y éter (2 x 10 mL) y se secó al aire para producir el compuesto del título (2.61 g, 6.6 mmol, 92%) como sólido amarillo. LCMS: 91%, Tr: 1.386 min, ESMS m/z 376.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de isopropilamida del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2A)



Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), isopropilamina (28 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h.

20 La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron. El residuo se trituró con

hexano (2 mL) para dar el compuesto del título (45 mg, 0.108 mmol, 34%) como un sólido cristalino color amarillo.

LCMS: 92%, Tr: 1.886 min, ESMS m/z 417.2 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (sex, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 2H), 2.74 – 5.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 3: Síntesis de (1-ciclopropiletil)-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2B)

Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), 1-ciclopropiletilamina (41 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado

(2 x 2 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó pro cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo:metanol (100:0→90:10) para dar el compuesto del
 5 título (10 mg, 0.023 mmol, 7%) como un sólido cristalino color amarillo pálido.

LCMS: 97%, Tr: 1.926 min, ESMS m/z 443.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d,
 10 J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.09 (m, 2H), 3.99 – 3.72 (m, 3H), 3.31 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.52 – 2.28 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23 – 1.06 (m, 1H), 0.65 – 0.44 (m, 3H), 0.41 – 0.28 (m,
 15 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de ciclopropilamida del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2C)

Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-
 20 [1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), ciclopropilamina (27 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48

mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (4 x 2 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron para dar el compuesto del título (25 mg, 0.060 mmol, 19%) como un sólido cristalino color amarillo. LCMS: 95%, Tr: 1.747 min, ESMS *m/z* 415.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.32 – 4.02 (m, 2H), 3.99 – 3.75 (m, 2H), 3.18 – 2.94 (m, 3H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.88 – 0.74 (m, 2H).

Ejemplo 5: Síntesis de (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2D)

Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), 4-aminotetrahidropirano (48 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato

(HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y se
 5 extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 2 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron. El residuo se trituró con 1:1 hexano:éter (2 mL) para dar el compuesto del título (17
 10 mg, 0.037 mmol, 12%) como un sólido cristalino color amarillo. LCMS: 95%, Tr: 1.780 min, ESMS m/z 459.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* =
 15 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 3.99 (m, 4H), 3.99 – 3.81 (m, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 3.10 – 2.88 (m, 2H), 2.82 – 2.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.74 (m, 2H).

20 **Ejemplo 6: Síntesis de (5-metilpirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2E)**

Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-

carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), 2-(aminometil)-5-metilpirazina (59 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.)
 5 y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y el precipitado se colectó por filtración para dar el compuesto
 10 del título (23 mg, 0.048 mmol, 15%) como un sólido cristalino color amarillo. LCMS: 96%, Tr: 1.712 min, ESMS m/z 481.3 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.34 – 11.16 (m, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55
 15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.23 – 3.73 (m, 4H), 3.00 – 2.80 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 – 2.06 (m, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis de (3-metiloxetan-3-ilmetil)-amida del
 20 **ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2F)**

Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzo [c]fluoreno-6-carboxílico (1A, 127 mg, 0.32 mmol), (3-metiloxetan-3-

il)metanamina (48 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (62 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-
 5 dimetilformamida (6.4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (20 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado
 10 (2 x 2 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y evaporaron para dar el compuesto del título (6 mg, 0.013 mmol, 4%) como un sólido cristalino color amarillo. LCMS 99%, Tr: 1.836 min, ESMS m/z 459.1 ($M+H$)⁺. ¹H
 RMN (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 11.08 - 10.85 (m, 1H), 8.99 (d, *J* =
 15 8.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.33 - 3.65 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.43
 20 (s, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 1.52 (s, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis de metilamida del ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 2G)

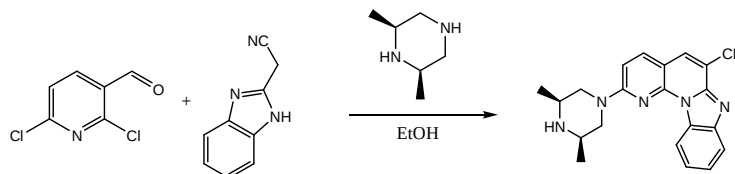
Una mezcla de sal de sodio del ácido 2-(4-metil-

[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[1,4]fluoreno-6-carboxílico (1A, 99 mg, 0.25 mmol), clorhidrato de metilamina (25 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (HATU, 144 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) y diisopropiletilamina (49 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h.

La mezcla de reacción se vació en agua (8 mL) y se enfrió a 4°C por 16 h. El precipitado se colectó y lavó con 4:1 agua: *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y agua (1 mL). El sólido se suspendió en agua (200 µL) y carbonato de sodio acuoso al 20% (200 µL) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, el sólido se colectó y lavó con agua (3 x 1 mL) para dar el compuesto del título (16 mg, 0.041 mmol, 16%) como un sólido cristalino color amarillo. LCMS: 100%, Tr: 1.678 min, ESMS m/z 389.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10.56 – 10.34 (m, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.41 – 3.69 (m, 4H), 3.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.00 – 2.81 (m, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 – 2.07 (m, 2H).

Ejemplo 9: Síntesis de 2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3A)

5

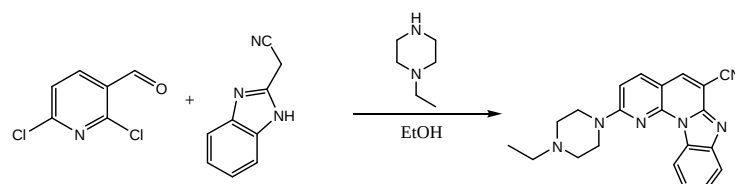


A una suspensión de 2,6-dicloronicotinaldehído (100 mg, 0.568 mmol) y benzimidazol-2-acetato de metilo (89.5 mg, 0.568 mmol, 1 eq.) en etanol (1.5 mL) se le agregó cis-2,6-dimetilpiperazina (120.8 mg, 1.058 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C por 24 horas.

La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y cantidad pequeña de metanol, y se secó bajo vacío para dar sólido naranja (42 mg).

Ejemplo 10: Síntesis de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3B)

15

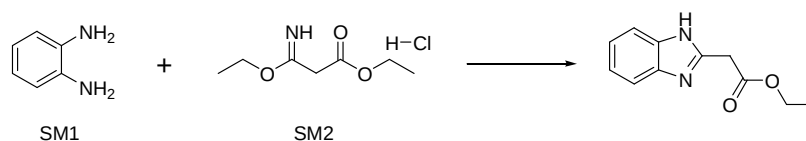


20

A una suspensión de 2,6-dicloronicotinaldehído (100 mg, 0.568 mmol) y benzimidazol-2-acetato de metilo (89.5 mg, 0.568 mmol, 1 eq.) en etanol (1.5 mL) se le agregó 1-etilpiperazina (120.8 mg, 1.058 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C por 24 horas.

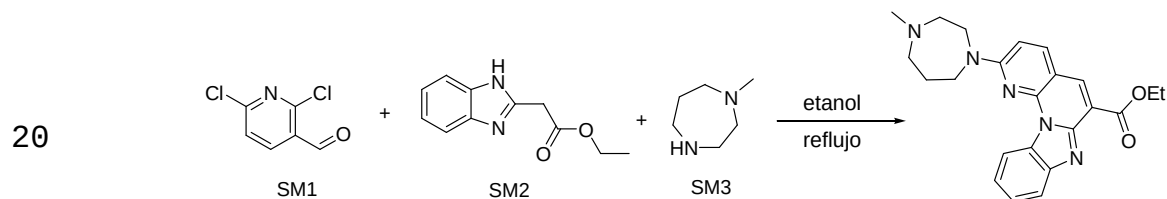
La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y cantidad pequeña de metanol y se secó bajo vacío para dar sólido naranja (45 mg).

5 **Ejemplo 11: Síntesis de 1H-benzimidazol-2-yacetato de etilo**



Una mezcla de SM1 (40 g, 370 mmol) y SM2 (73 g, 373 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La
 10 reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó in vacuo. El agua (300 ml) y DCM (500 ml) se agregaron al residuo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó para dar 1H-benzimidazol-2-yacetato de etilo (40 g, 53% de rendimiento)
 15 como un sólido color amarillo pálido.

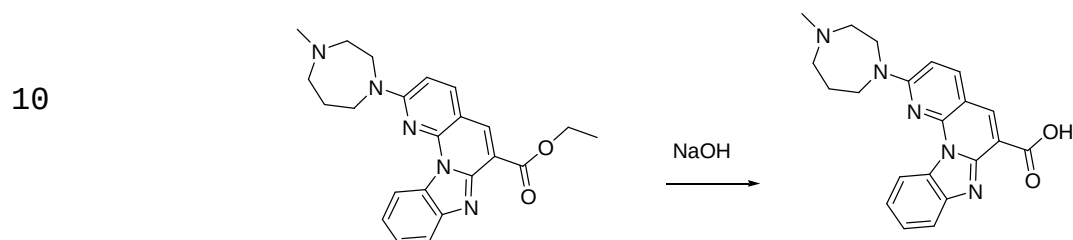
Ejemplo 12: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzo[c]fluoreno-6-carboxílico de etilo



A una suspensión de SM1 (25.9 g, 148 mmol) y SM2 (30 g, 147 mmol) en etanol (400 mL) se le agregó SM3 (33.5 g, 394 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min.

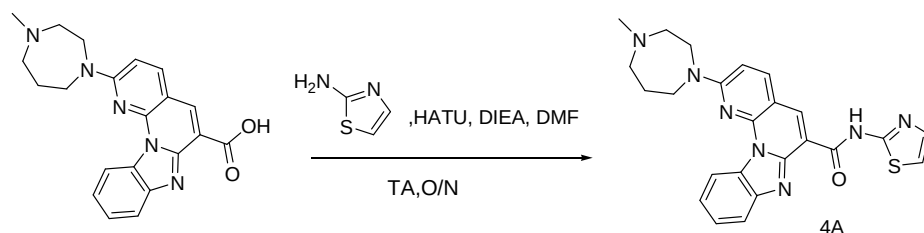
La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó por filtración para dar ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo (40 g, 68% de rendimiento) como un sólido color amarillo pálido. LCMS

Ejemplo 13: Síntesis de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico



Una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[*c*]fluoreno-6-carboxílico de etilo (1.2 g, 3.0 mmol) e hidróxido de sodio (238 mg, 6.0 mmol) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano (10 mL, 1:1 v/v) se calentó a 60°C por 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 6 por la adición de ácido clorhídrico 1 M y se evaporó para dar el producto (1.0 g, rendimiento = 89%), como un sólido cristalino color amarillo.

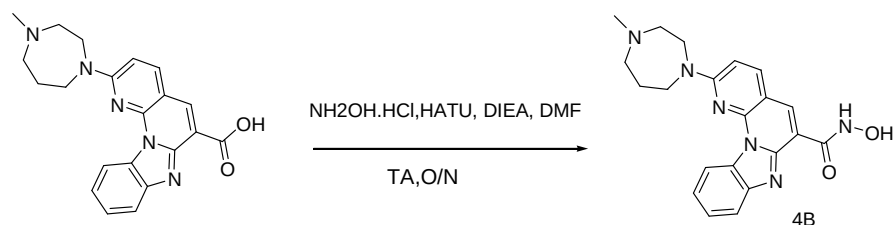
Ejemplo 14: Síntesis de Compuesto 4A



5 Una mezcla de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-
 1,7,11b-triazabenzoc[5,6]fluoreno-6-carboxílico (150 mg, 0.4
 mmol), tiazol-2-amina (60 mg, 0.6 mmol), HATU (228 mg, 0.6
 mmol) y diisopropiletilamina (158 mg, 1.2 mmol) en N,N-
 dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente
 10 durante la noche. El precipitado amarillo se colectó y lavó
 con alcohol de etilo y éter de dietilo para dar el producto
 crudo.

 Este material se disolvió en hidróxido de sodio acuoso 2
 M (20 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL, luego 20
 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato
 de magnesio y se evaporó. El residuo se trituyó con éter de
 dietilo (30 mL) y se lavó con éter de dietilo para dar el
 compuesto del título (30 mg) como un sólido cristalino color
 amarillo.

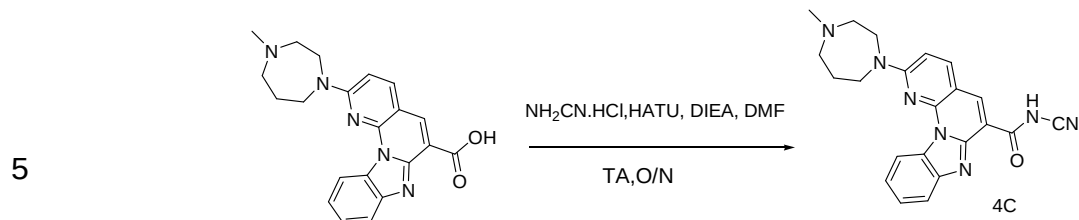
20 **Ejemplo 15: Síntesis de Compuesto 4B**



El Compuesto 4B se sintetizó de acuerdo al procedimiento

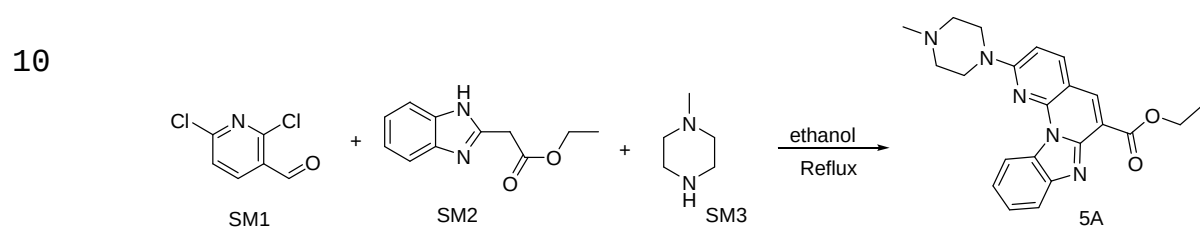
de 4A.

Ejemplo 16: Síntesis de Compuesto 4C



El compuesto 4C se sintetizó de acuerdo al procedimiento de 4A.

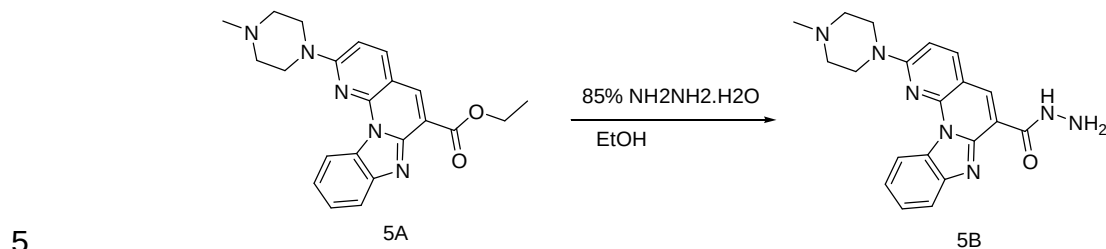
Ejemplo 17: Síntesis de Compuesto 5A



A una suspensión de SM1 (4.32 g, 25.0 mmol) y SM2 (5.0 g, 25.0 mmol) en etanol (100 mL) se le agregó SM3 (4.9 g, 50.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20 °C y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con EtOH, Et₂O y se secó para dar compuesto 5A (5.0 g, rendimiento = 50%, Lot#: MC13021-014-03) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 390 (M+H)⁺.

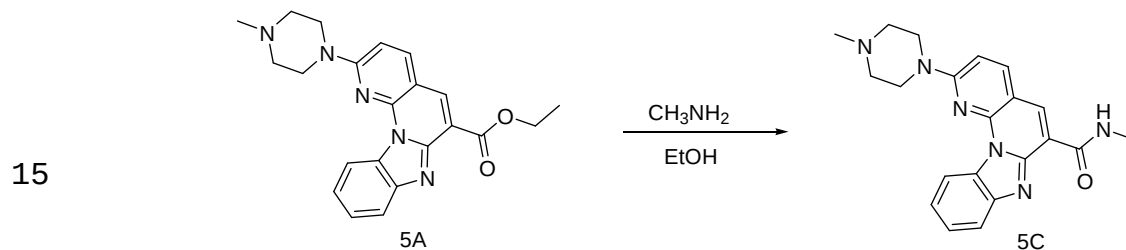
15

20

Ejemplo 18: Síntesis de Compuesto 5B

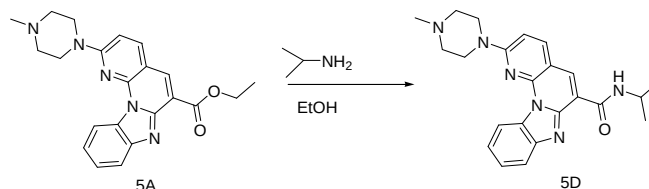
Una suspensión de compuesto 5A (100 mg, 0.257 mmol) y 85% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (300 mg, 5.0 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con EtOH y se

10 secó para dar compuesto 5B (40 mg, rendimiento = 41%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 376 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de Compuesto 5C

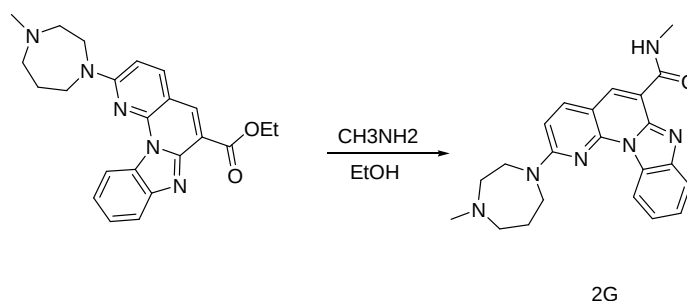
Una suspensión de compuesto 5A (100 mg, 0.257 mmol) en $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (2M, 20 ml, 40 mmol) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó

20 por filtración, se lavó con EtOH y se secó. El sólido amarillo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (3 times), salmuera, se secó y concentró para dar compuesto 5C (20 mg, rendimiento = 21%) como un sólido color amarillo pálido.

Ejemplo 20: Síntesis de Compuesto 5D

5 Una suspensión de compuesto 5A (100 mg, 0.257 mmol) y propan-2-amina (295 mg, 5.0 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con EtOH y se secó para dar compuesto 5D (20 mg, rendimiento = 19%) como un

10 sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 403.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Síntesis de Compuesto 2G

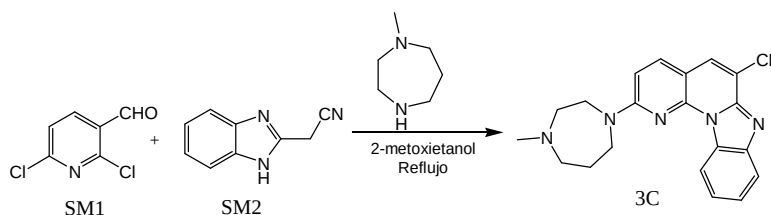
15 Una suspensión de ácido 2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triazabenzoc[5,6]fluoreno-6-carboxílico de etilo (40 g, 99 mmol) en CH₃NH₂/EtOH (2M, 400 ml, 800 mmol) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó por filtración para dar 2G crudo como un sólido color amarillo pálido (35 g, 86% de rendimiento). El producto crudo se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con agua (3 veces), salmuera, se secó y concentró para dar 2G

20

(30.2 g, rendimiento = 78%) como un sólido color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.91 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.06 ~3.95 (4H, m), 3.03 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.79~2.76 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.02 (2H, br s). LC-MS: Rt=9.160 min, 389.5[M+H]⁺.

10 Ejemplo 22: Síntesis de 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3C)

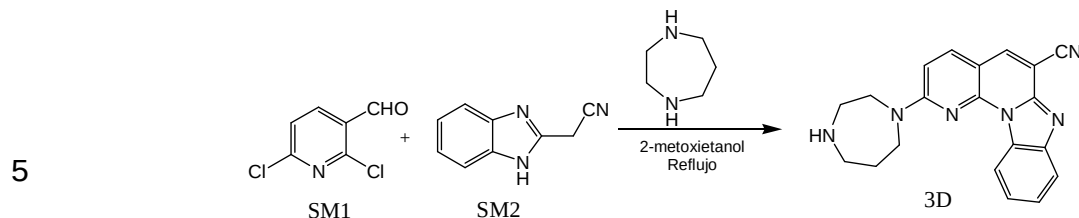


15

20

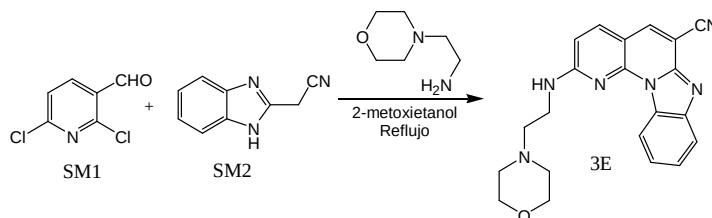
A una solución de compuesto SM1 (100 mg, 0.568 mmol) y compuesto SM2 (90 mg, 0.568 mmol) en 2-Metoxietanol (10 mL) se le agregó N-Metilhomopiperazina (130 mg, 1.136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y el precipitado se colectó por filtración, se lavó con EtOH, Et₂O, se secó y purificó por Pre-HPLC para dar 3C (15 mg) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: Síntesis de 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3D)



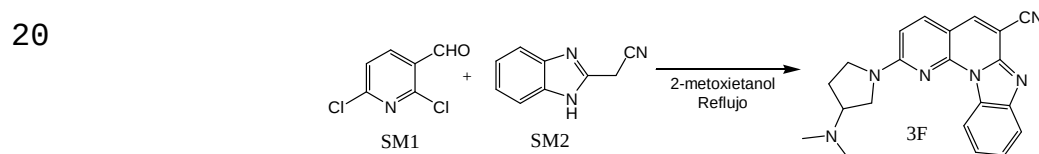
El Compuesto 3D se sintetizó como sólido color amarillo pálido (20 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C. LCMS: m/z 342.9 (M+H)+.

10 **Ejemplo 24: Síntesis de 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3E)**



15 El Compuesto 3E se sintetizó como sólido color amarillo pálido (16 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C. LCMS: m/z 373 (M+H)+.

Ejemplo 25: Síntesis de 2-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3F)

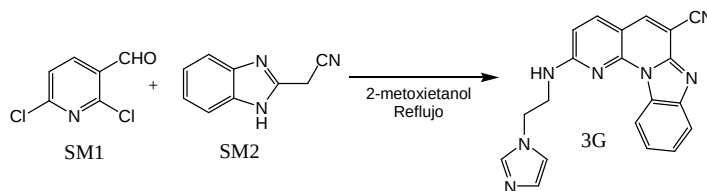


El Compuesto 3F se sintetizó como sólido color amarillo pálido (15 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 357 (M+H)+.

Ejemplo 26: Síntesis de 2-(2-Imidazol-1-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3G)

5

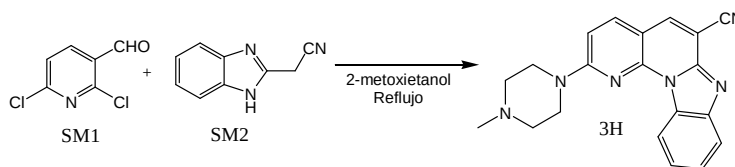


El Compuesto 3G se sintetizó como sólido color amarillo pálido (12 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 354 (M+H)+.

Ejemplo 27: Síntesis de 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (3H)

15

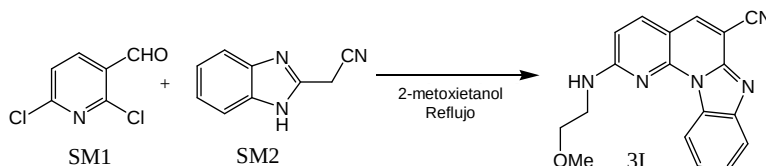


El Compuesto 3H se sintetizó como sólido color amarillo pálido (30 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 342.9 (M+H)+.

Ejemplo 28: Síntesis de 2-(2-Metoxi-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3I)

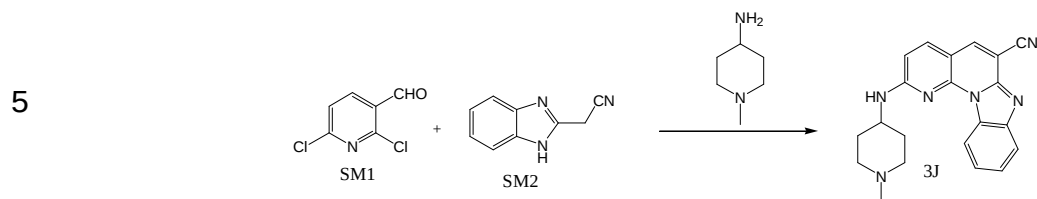
20



El Compuesto 3I se sintetizó como sólido color amarillo pálido (15 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 318 (M+H)+.

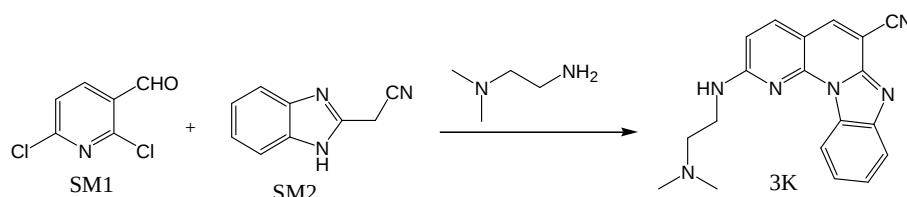
Ejemplo 29: Síntesis de 2-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3J)



El Compuesto 3J se sintetizó como sólido color amarillo pálido (7 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 357 (M+H)+.

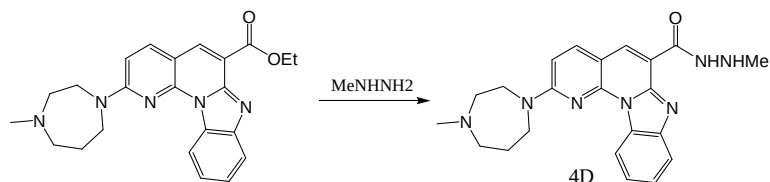
10 **Ejemplo 30: Síntesis de 2-(2-Dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carbonitrilo (Compuesto 3K)**



15 El Compuesto 3K se sintetizó como sólido color amarillo pálido (7 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 3C.

LCMS: m/z 331 (M+H)+.

20 **Ejemplo 31: Síntesis de N'-metil-hidrazida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 4D)**



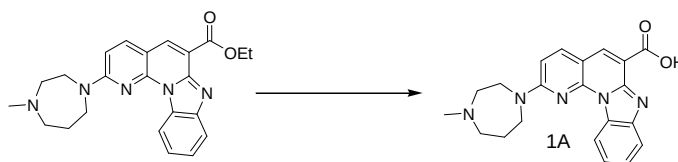
A una solución de éster de etilo del ácido 2-(4-Metil-

[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo [c]fluoreno-6-carboxílico (100 mg, 0.25 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó metilhidrazina (288 mg, solución acuosa al 40%, 2.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min.

5 La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 hrs. La mezcla luego se enfrió a 20°C, se concentró y lavó con agua y metanol, se secó para dar compuesto 4D (20 mg, rendimiento = 20%) como sólido amarillo. LCMS: m/z 404 (M+H)+.

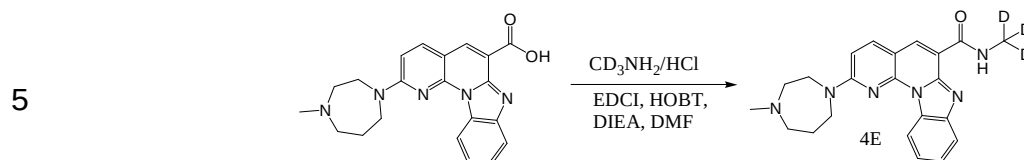
Ejemplo 32: Síntesis de ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-

10 **1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 1A)**



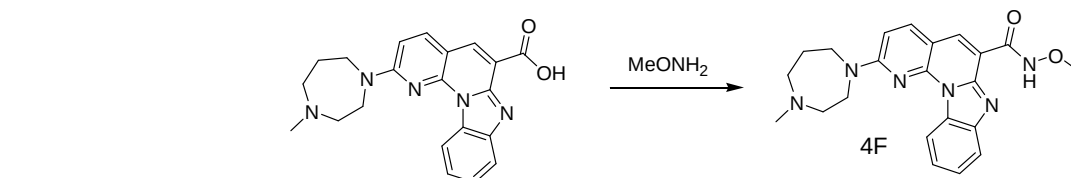
Una suspensión de éster de etilo del ácido 2-(4-Metil-
15 [1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c] fluoreno-6-carboxílico (1.2 g, 3.0 mmol) y NaOH 2N (ac., 3 mL, 6.0 mmol) en una mezcla de agua y EtOH (10 mL, 1:1 v/v) se calentó a 60°C por 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 6 por la adición de HCl
20 2 N y se agitó a t.a. por 30 min, la mezcla se filtró y lavó con agua y etanol, se secó para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1.0 g, 89% de rendimiento). LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ejemplo 33: Síntesis de metil-d₃-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo [c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 4E)



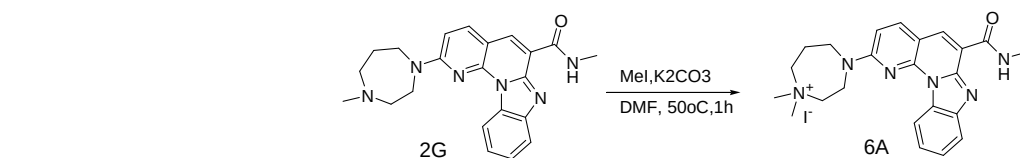
Ejemplo 34: Síntesis de metoxi-amida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo [c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 4F)

10 El Compuesto 4E se sintetizó como sólido amarillo (40 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 392.6 (M+H)+.



El Compuesto 4F se sintetizó como sólido amarillo (14 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 305 (M+H)+.

Ejemplo 35: Síntesis de 1,1-Dimetil-4-(6-metilcarbamoil-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-2-il)-[1,4]diazepan-1-io; yoduro (Compuesto 6A)

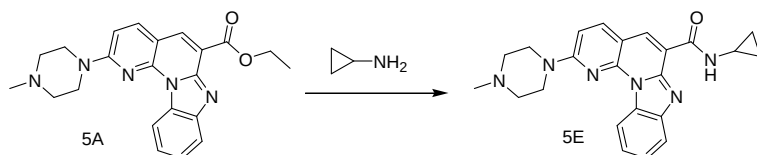


A una mezcla de compuesto 2G (25 mg, 0.064 mmol), y K_2CO_3

(18 mg, 0.128 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se le agregó MeI (11 mg, 0.076 mmol) y se agitó a 50°C por 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por Pre-HPLC para dar el compuesto del título 6A (16 mg, 47% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: m/z 403.7 (M+H)+.

Ejemplo 36: Síntesis de ciclopropilamida del ácido 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo [c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 5A)

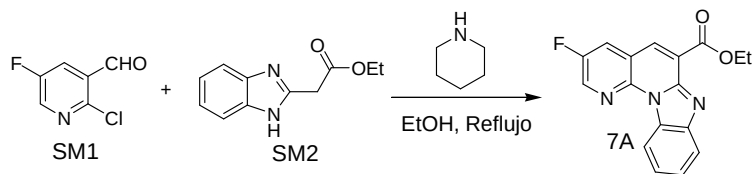
10



El Compuesto 5E se sintetizó como sólido amarillo (25 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D. LCMS: m/z 401 (M+H)+.

15

Ejemplo 37: Síntesis de éster de etilo del ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 7A)

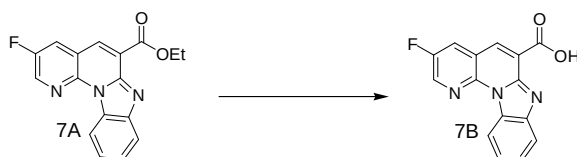


20

A una solución de compuesto SM1 (0.8 g, 5 mmol) y compuesto SM2 (1.02 g, 5 mmol) en etanol (50 mL) se le agregó piperidina (1.28 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. Después del enfriamiento, la

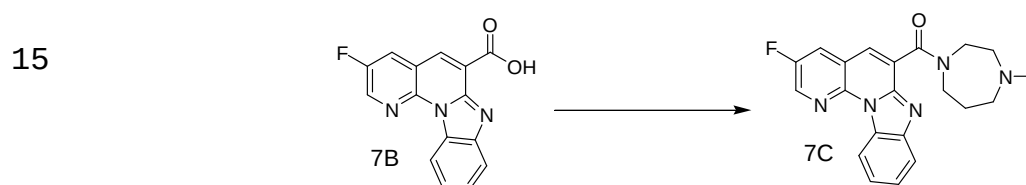
mezcla se filtró y lavó con etanol, se secó para obtener compuesto 7A como sólido amarillo (0.82 g, 79% de rendimiento). LCMS: m/z 309.9 (M+H)+.

Ejemplo 38: Síntesis de ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-
5 benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 7B)



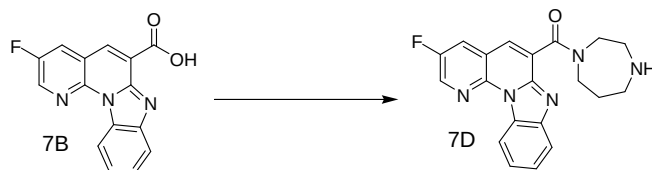
El Compuesto 7B se sintetizó como sólido amarillo (320 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 1A. LCMS: m/z
10 281.9 (M+H)+.

Ejemplo 39: Síntesis de (3-Fluoro-1,7,11b-triaza-
benzo[c]fluoren-6-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
(Compuesto 7C)



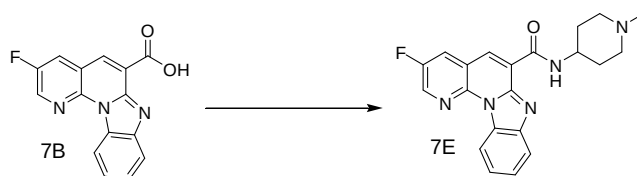
El Compuesto 7C se sintetizó como sólido amarillo (20 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z
20 378.5 (M+H)+.

Ejemplo 40: Síntesis de [1,4]Diazepan-1-il-(3-fluoro-1,7,11b-
triazabenzocfluoren-6-il)-metanona (Compuesto 7D)



Una mezcla de 7B (45 mg, 0.16 mmol), N-Boc-homopiperazina (64 mg, 0.32 mmol), HOBt (43.2 mg, 0.32 mmol), DIEA (103.8 mg, 0.81 mmol) y EDCI.HCl (62 mg, 0.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente
 5 durante la noche. Este material se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con MeOH 10% en DCM (20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y HCl 4N (0.5 mL) se agregó y la mezcla se agitó a t.a. por 4 h. La mezcla se
 10 ajustó a pH~ 8 por NaHCO₃ saturado, se filtró, lavó con éter para dar compuesto 7D como sólido color amarillo pálido (40 mg, 68% de rendimiento). LCMS: m/z 364.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 41: Síntesis de (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico
 15 **(Compuesto 7E)**



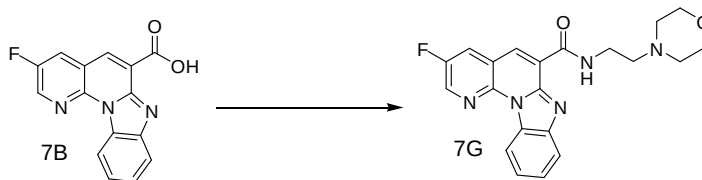
El Compuesto 7E se sintetizó como sólido amarillo (32 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z
 20 378.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 42: Síntesis de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo [c]fluoreno-6-carboxílico
(Compuesto 7F)



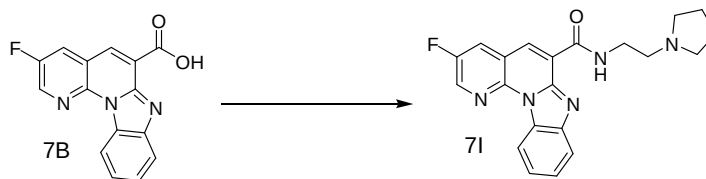
Una solución de 7B (50 mg, 0.16 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (295 mg, 5.0 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla luego se enfrió a t.a., se filtró y lavó por éter, se secó para dar compuesto 7F (20 mg, 35% de rendimiento) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 352.4 (M+H)+.

Ejemplo 43: Síntesis de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 7G)



El Compuesto 7G se sintetizó como sólido amarillo (24 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 7F. LCMS: m/z 394 (M+H)+.

Ejemplo 44: Síntesis de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 3-Fluoro-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 7I)

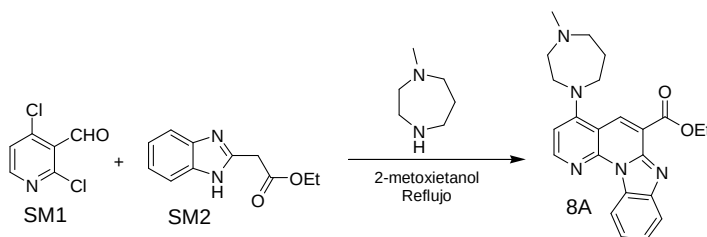


El Compuesto 7I se sintetizó como sólido amarillo (21

mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 7F. LCMS: m/z 378 (M+H)+.

Ejemplo 45: Síntesis de éster de etilo del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-

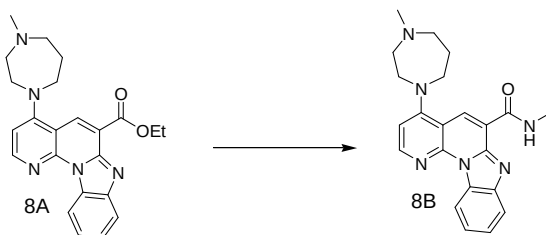
5 carboxílico (Compuesto 8A)



10 A una solución de SM1 (176 mg, 1 mmol) y SM2 (204 mg, 1 mmol) en 2-Metoxietanol (10 mL) se le agregó N-Metilhomopiperazina (342 mg, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. El producto crudo fue
15 purificación por columna de gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para obtener compuesto 8A como aceite color café (320 mg, 79% de rendimiento). LCMS: m/z 404 (M+H)+.

Ejemplo 46: Síntesis de metilamida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-

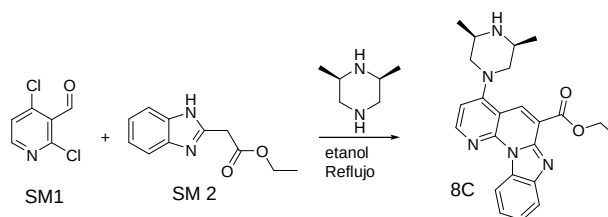
20 carboxílico (Compuesto 8B)



Una suspensión de compuesto 8A (80 mg, 0.198 mmol) en

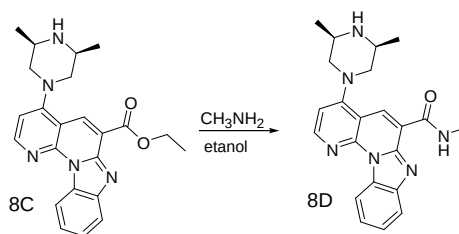
CH₃NH₂/EtOH (2M, 4 ml, 800 mmol) se calentó a reflujo por 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y lavó con etanol, se secó para dar compuesto 8B como un sólido color amarillo pálido (40 mg, 52% de rendimiento). LCMS: m/z 389 (M+H)⁺.

Ejemplo 47: Síntesis de Compuesto 8C



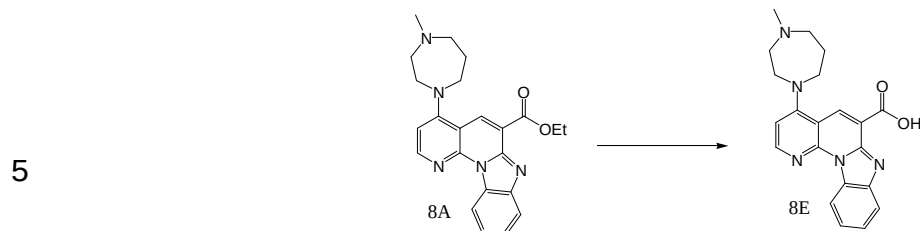
El Compuesto 8C se sintetizó como sólido amarillo (360 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 8A. LCMS: m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 48: Síntesis de Compuesto 8D



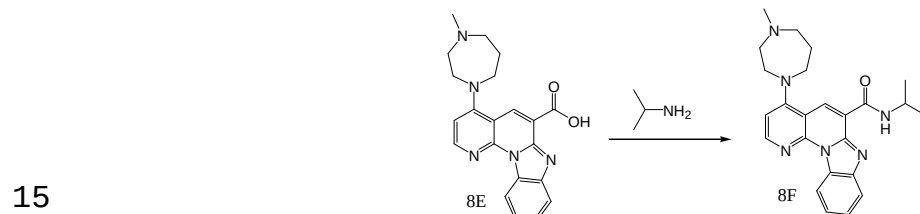
El Compuesto 8C se sintetizó como sólido amarillo (40 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 8B. LCMS: m/z 389 (M+H)⁺.

Ejemplo 49: Síntesis de ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 8E)



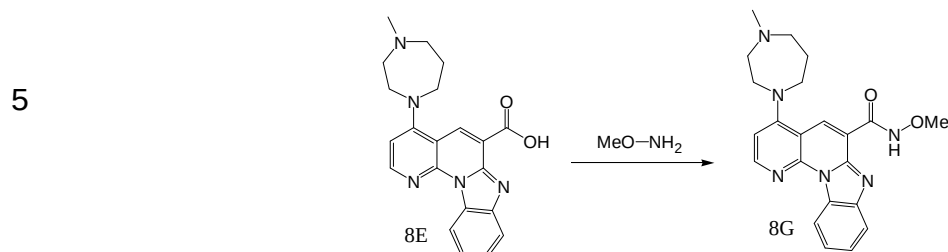
El Compuesto 8E se sintetizó como sólido color amarillo pálido (140 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 1A. LCMS: m/z 376 (M+H)+.

10 **Ejemplo 50: Síntesis de isopropilamida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 8F)**



El Compuesto 8F se sintetizó como sólido amarillo (10 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 417 (M+H)+.

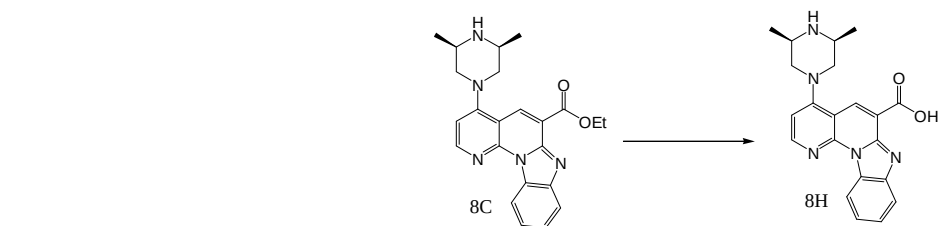
Ejemplo 51: Síntesis de metoxi-amida del ácido 4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 8G)



El Compuesto 8G se sintetizó como sólido amarillo (16 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

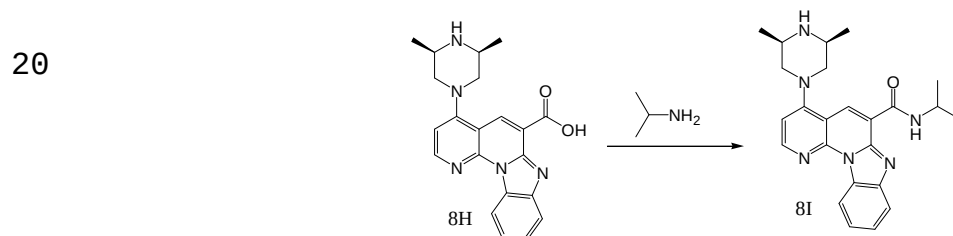
10

Ejemplo 52: Síntesis de Compuesto 8H



El Compuesto 8H se sintetizó como sólido color amarillo pálido (180 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 1A. LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ejemplo 53: Síntesis de Compuesto 8I

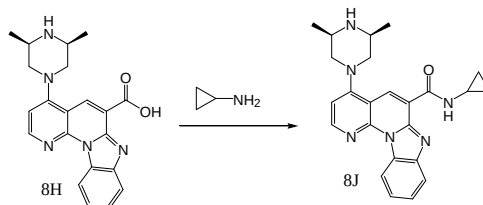


El Compuesto 8I se sintetizó como sólido amarillo (10 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z

417 (M+H)+.

Ejemplo 54: Síntesis de Compuesto 8J

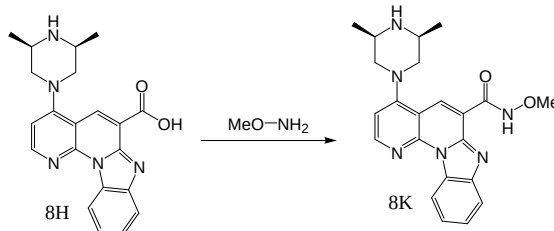
5



El Compuesto 8J se sintetizó como sólido amarillo (8 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 415 (M+H)+.

Ejemplo 55: Síntesis de Compuesto 8K

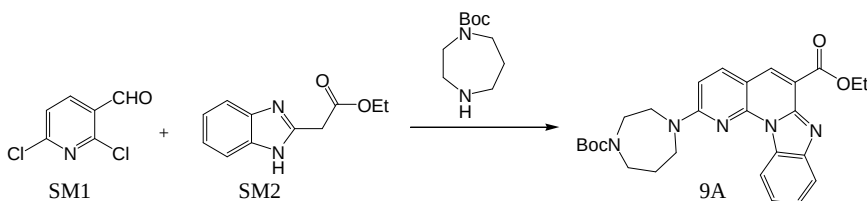
10



El Compuesto 8K se sintetizó como sólido amarillo (11 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

Ejemplo 56: Síntesis de éster de etilo del ácido 2-(4-tert-Butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6- carboxílico (Compuesto 9A)

20

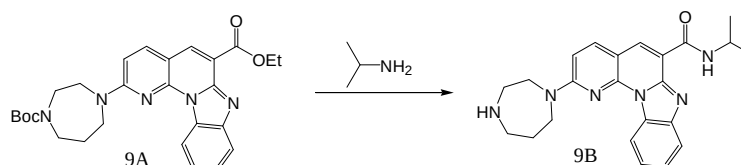


A una solución de SM1 (176 mg, 1 mmol) y SM2 (204 mg, 1 mmol) en 2-Metoxietanol (10 mL) se le agregó N-

Bochomopiperazina (600 mg, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. El producto crudo fue purificación por columna de gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para obtener compuesto 9A como aceite color café (490 mg, 50% de rendimiento). LCMS: m/z 490 (M+H)+.

Ejemplo 57: Síntesis de isopropilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 9B)

10

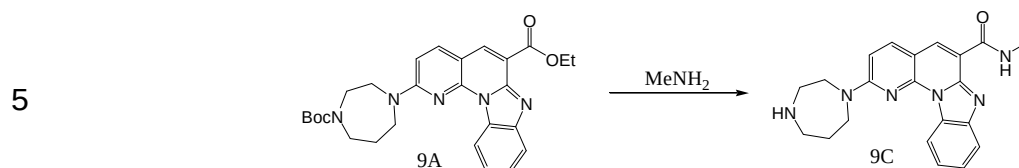


15

20

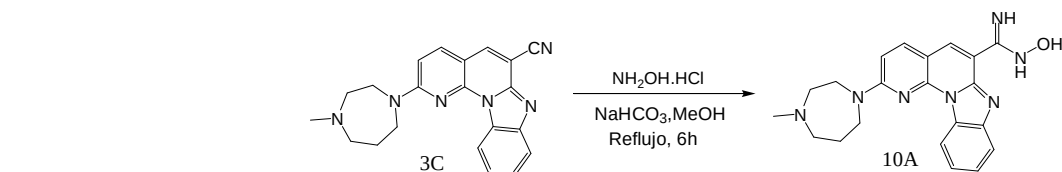
Una solución de compuesto 9A (100 mg, 0.20 mmol) y propan-2-amina (295 mg, 5.0 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla luego se enfrió a 20°C y se concentró. Al residuo se le agregó HCl 2N (1 ml, 2.0 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla se agitó a t.a., durante la noche. La mezcla se concentró y purificó por Pre-HPLC para dar compuesto 9B (12 mg, rendimiento = 12%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: m/z 403 (M+H)+.

Ejemplo 58: Síntesis de metilamida del ácido 2-[1,4]Diazepan-1-il-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 9C)



El Compuesto 9C se sintetizó como sólido amarillo (20 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 375 (M+H)+.

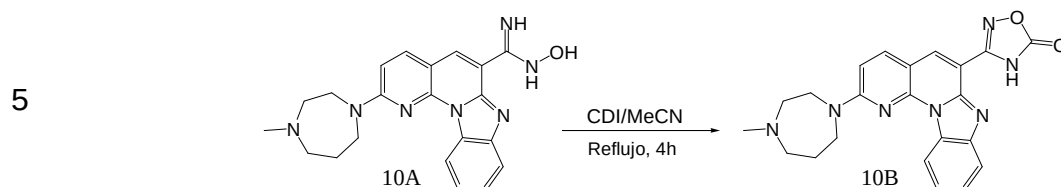
10 **Ejemplo 59: Síntesis de N-Hidroxi-2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxamida (Compuesto 10A)**



15 A una solución de compuesto 3C (356 mg, 1 mmol) y NH₂OH·HCl (83 mg, 1.2 mmol) en metanol (10 mL) se le agregó NaHCO₃ 1N (1.2 mL, 1.2 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo por 6 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y lavó con metanol para dar compuesto 10A (210 mg, 53% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: m/z 390 (M+H)+.

20

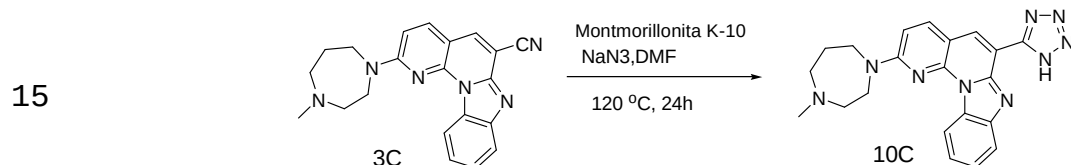
Ejemplo 60: Síntesis de 3-[2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (Compuesto 10B)



Una mezcla de compuesto 10A (78 mg, 0.2 mmol) y CDI (83 mg, 0.3 mmol) en CH₃CN (5 mL) se agitó a reflujo por 6 h. La mezcla se concentró y purificó por pre-HPLC para dar compuesto 10B (16 mg, 19% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: m/z 416 (M+H)+.

10

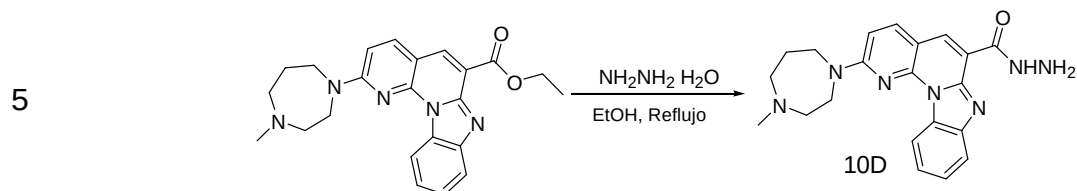
Ejemplo 61: Síntesis de 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor (Compuesto 10C)



Una mezcla de compuesto 3C (105 mg, 0.29 mmol) y NaN₃ (57 mg, 0.88 mmol) en DMF (5 mL) con Montmorillonita K-10 (50 mg) se agitó a 120°C por 24h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y purificó por pre-HPLC para dar 10C (12 mg, 19% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: m/z 400 (M+H)+.

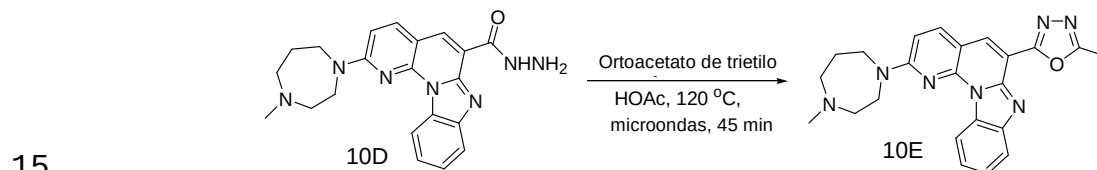
20

Ejemplo 62: Síntesis de hidrazida del ácido 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 10D)



El Compuesto 10D se sintetizó como sólido amarillo (460 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D. LCMS: m/z 389.9 (M+H)+.

10 **Ejemplo 63: Síntesis de 2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flúor (Compuesto 10E)**

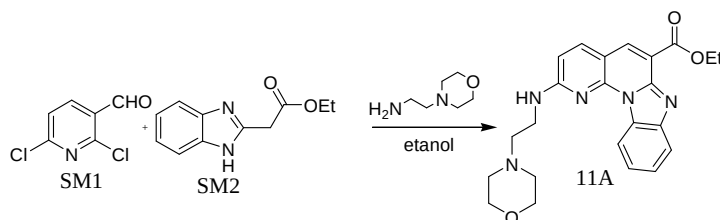


Una mezcla de compuesto 10D (45 mg, 0.11 mmol) y Ortoacetato de trietilo (53 mg, 0.33 mmol) en HOAc (3 mL) se agitó a 120°C por microondas por 45 min. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró y purificó por pre-HPLC para dar compuesto 10E (20 mg, 41% de rendimiento) como sólido amarillo. LCMS: m/z 414.6 (M+H)+.

20

Ejemplo 64: Síntesis de éster de etilo del ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11A)

5

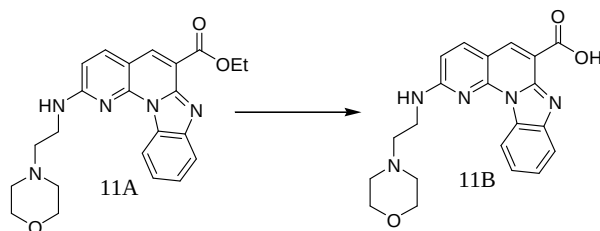


10

A una solución de compuesto SM1 (147 mg) y compuesto SM2 (204 mg) en etanol (10 mL) se le agregó 2-Morfolin-4-il-etilamina (1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y lavó con etanol, se secó para obtener compuesto 11A como sólido amarillo (340 mg).

15

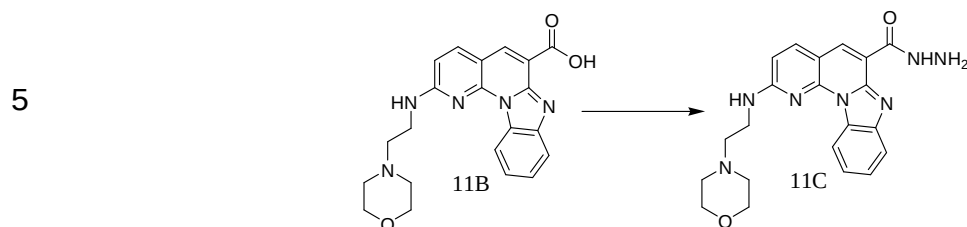
Ejemplo 65: Síntesis de ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11B)



20

El Compuesto 11B se sintetizó de acuerdo al procedimiento de compuesto 1A.

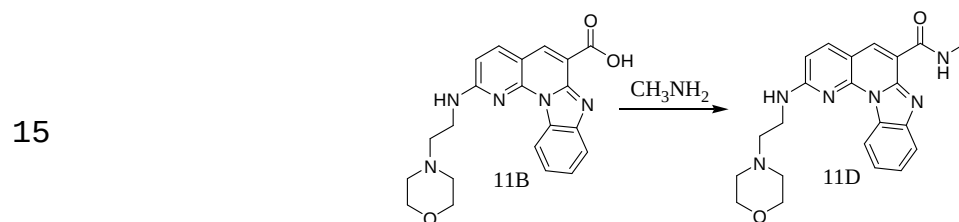
Ejemplo 66: Síntesis de hidrazida del ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11C)



El Compuesto 11C se sintetizó como sólido amarillo (40 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 406 (M+H)+.

10

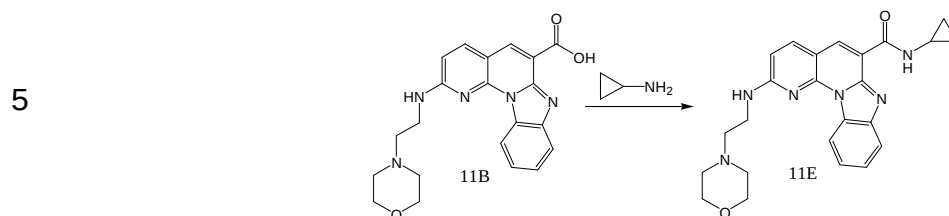
Ejemplo 67: Síntesis de metilamida del ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11D)



El Compuesto 11D se sintetizó como sólido amarillo (40 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

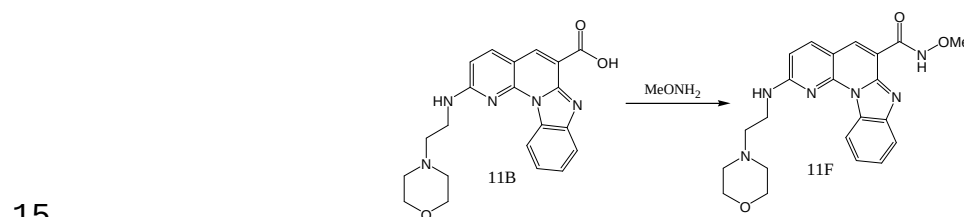
20

Ejemplo 68: Síntesis de ciclopropilamida del ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11E)



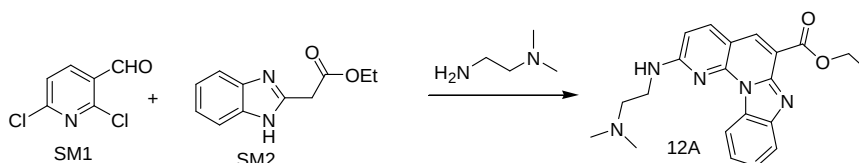
El Compuesto 11E se sintetizó de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A.

10 **Ejemplo 69:** Síntesis de metoxi-amida del ácido 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 11F)



El Compuesto 11F se sintetizó de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A.

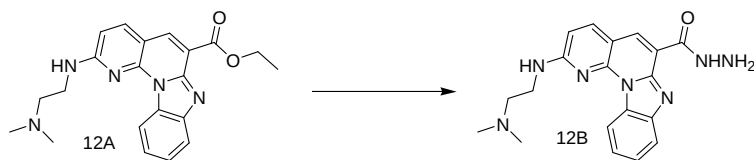
20 **Ejemplo 70:** Síntesis de éster de etilo del ácido 2-(2-Dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 12A)



A una solución de SM1 (1.76 g, 10 mmol) y SM2 (2.04 g,

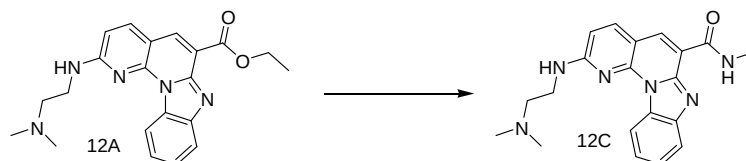
10 mmol) en 2-Metoxietanol (100 mL) se le agregó N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (2.64 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo por 16 h. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH=50:1) para obtener 1.4 g
 5 producto crudo. El producto crudo se purificó por pre-HPLC para obtener compuesto 12A como sólido amarillo (760 mg, 20% de rendimiento). LCMS: m/z 378 (M+H)+.

Ejemplo 71: Síntesis de hidrazida del ácido 2-(2-Dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-
 10 **carboxílico (Compuesto 12B)**



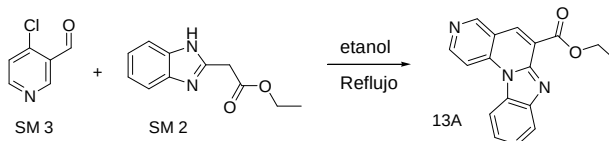
El Compuesto 12B se sintetizó como sólido amarillo (11
 15 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D. LCMS: m/z 364.5 (M+H)+.

Ejemplo 72: Síntesis de metilamida del ácido 2-(2-Dimetilamino-etilamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]fluoreno-6-
 20 **carboxílico (Compuesto 12C)**



El Compuesto 12C se sintetizó como sólido amarillo (20
 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D. LCMS: m/z 363 (M+H)+.

Ejemplo 73: Síntesis de éster de etilo del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13A)

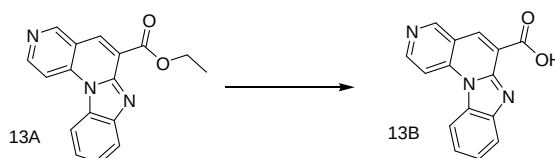


5

A una solución de compuesto SM3 (0.7 g) y compuesto SM2 (1.02 g) en etanol (50 mL) se le agregó piperidina (15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y lavó con etanol, se secó para obtener compuesto 13A como sólido amarillo (1.2 g).

10

Ejemplo 74: Síntesis de ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13B)

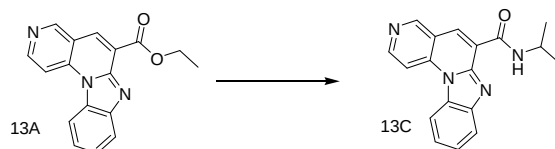


15

El Compuesto 13B se sintetizó como sólido amarillo (420 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 1A. LCMS: m/z 264.4 (M+H)+.

Ejemplo 75: Síntesis de isopropilamida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13C)

20

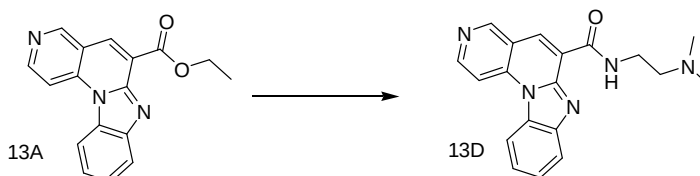


El Compuesto 13C se sintetizó como sólido color amarillo

pálido (25 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D.
LCMS: m/z 305.5 (M+H)+.

Ejemplo 76: Síntesis de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13D)

5

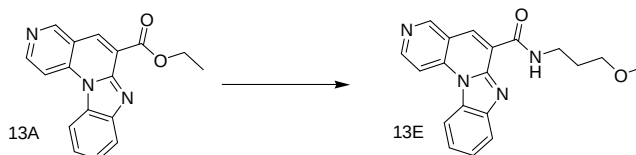


El Compuesto 13D se sintetizó como sólido color amarillo pálido (38 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D.

10 LCMS: m/z 334.5 (M+H)+.

Ejemplo 77: Síntesis de (3-metoxi-propil)-amida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13E)

15

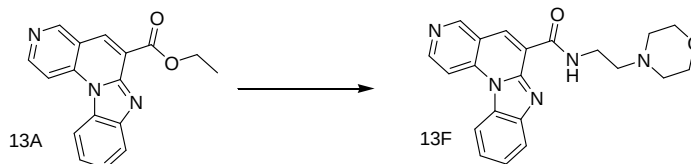


El Compuesto 13E se sintetizó como sólido color amarillo pálido (22 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D.

LCMS: m/z 336.5 (M+H)+.

Ejemplo 78: Síntesis de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13F)

20



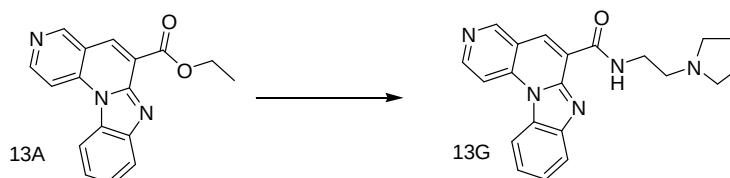
El Compuesto 13F se sintetizó como sólido color amarillo

pálido (41 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D.

LCMS: m/z 376.5 (M+H)+.

Ejemplo 79: Síntesis de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico

5 **(Compuesto 13G)**

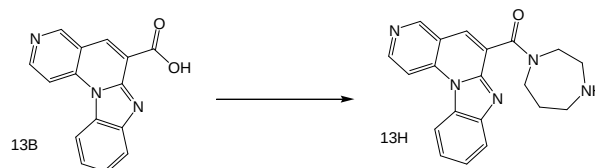


El Compuesto 13G se sintetizó como sólido color amarillo
10 pálido (31 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4D.

LCMS: m/z 360.4 (M+H)+.

Ejemplo 80: Síntesis de [1,4]Diazepan-1-il-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona (Compuesto 13H)

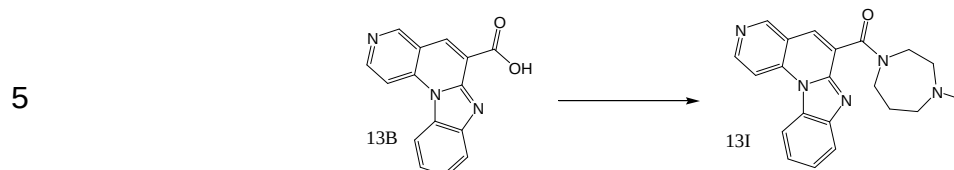
15



El Compuesto 13H se sintetizó como sólido amarillo (10
mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 7D. LCMS: m/z
346 (M+H)+.

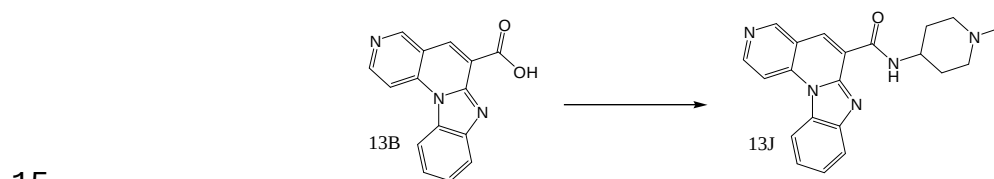
20

Ejemplo 81: Síntesis de (4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona (Compuesto 13I)



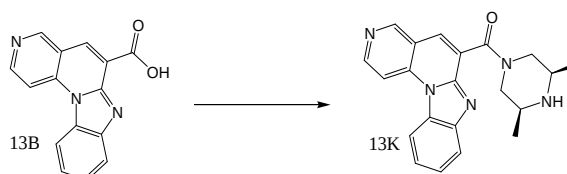
El Compuesto 13I se sintetizó como sólido amarillo (10 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)+.

10 **Ejemplo 82:** Síntesis de (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 3,7,11b-Triaza-benzo[c]fluoreno-6-carboxílico (Compuesto 13J)



El Compuesto 13J se sintetizó como sólido amarillo (16 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)+.

20 **Ejemplo 83:** Síntesis de (3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]fluoren-6-il)-metanona (Compuesto 13K)



El Compuesto 13K se sintetizó como sólido amarillo (16 mg) de acuerdo al procedimiento de compuesto 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)+.

Ejemplo 84: Datos IC₅₀ Basados en Células Representativas

5 La actividad inhibidora en proliferación celular de compuestos representativos de la invención se determinó usando un ensayo de viabilidad celular Alamar Blue como se describe a continuación.

Se colocaron en placas 3000 células de cáncer en 100 uL
10 de medios de cultivo celular en cada pozo de una placa pre-tratada de cultivo celular de pared negra, de fondo claro de 96 pozos.

Los compuestos del siguiente día se diluyen en serie (3 veces en medios de cultivo celular) a través de una placa
15 madre de polipropileno de 96 pozos desde la fila A hasta la fila F, para producir 6 concentraciones (10 uM, 3.3 uM, 1.1 uM, 370 nM, 124 nM y 41 nM) para cada compuesto de prueba. Las filas G y H contienen únicamente DMSO.

Una vez que las titulaciones se hacen, los medios en
20 placas con células se colocaron y 100 µL de diluciones de fármaco se transfieren a placas con células. Después de una incubación de noventa y seis horas a 37°C, 10 uL de solución de resazurina de kit de Viabilidad Celular Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) se agregó a los medios y las

células se incubaron a 37°C por tres más horas. En el final de esta incubación la producción de resofurina se midió usando lector de microplaca Spectrmax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)

5 **Ejemplo 85: Ensayo qRT-PCR para Inhibición Selectiva de Transcripción de polimerasa I ARN**

Se colocaron en placas 3000 células de cáncer en 100 uL de medios de cultivo celular en cada pozo de una placa pre-tratada de cultivo celular de pared negra, de fondo claro de
10 96 pozos.

Los compuestos del siguiente día se diluyen en serie (3 veces en medios de cultivo celular) a través de una placa madre de polipropileno de 96 pozos desde la fila A hasta la fila F, para producir 6 concentraciones (10 uM, 3.3 uM, 1.1
15 uM, 370 nM, 124 nM y 41 nM) para cada compuesto de prueba. Filas G y H contienen únicamente DMSO.

Una vez que las titulaciones se hacen, los medios en placas con células se colocaron y 100 µL de diluciones de fármaco se transfieren a placas con células. Después de una
20 incubación de noventa y seis horas a 37°C, 10 uL de solución de resazurina de kit de Viabilidad Celular Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) se agregó a los medios y las células se incubaron a 37°C por tres horas más.

En el final de esta incubación la producción de

resofurina se midió usando lector de microplaca Spectrmax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

El ensayo de transcripción Pol I se usó para medir la inhibición dependiente del compuesto de la síntesis de rARN versus mARN. Brevemente, este procedimiento utiliza un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativo (qRT-PCR) para cuantificar la cantidad de rARN y mARN recientemente sintetizados en células de cáncer tratadas con los fármacos. El formato de este ensayo es el mismo para todas las líneas celulares probadas. El protocolo de ensayo se describe en lo sucesivo.

Se colocaron en placas 2×10^5 células de cáncer en 2 mL de medios de cultivo celular en cada pozo de una placa pre-tratada de cultivo celular de pared negra, de fondo claro de 6 pozos. Los compuestos del siguiente día se diluyen en serie (5 veces en medios de cultivo celular) en tubos cónicos 15 mL para producir 6 concentraciones (25 uM, 5 uM, 1 uM, 200 nM, 40 nM y 8 nM) para cada compuesto de prueba.

Una vez que las titulaciones se hacen, los medios en placas con células se colocaron y 2 mL de diluciones de fármaco se transfieren a placas con células. Después de incubación de dos horas a 37°C, los medios con diluciones de fármaco se disponen, las células en la placa se lavaron una vez con 2 mL de PBS enfriado en hielo y el ARN total de las

células se aísla usando RNAqueous®-Micro Kit de Aislamiento de ARN Total (Lechnologies, Carlsbad, CA) de acuerdo al protocolo del fabricante) y su concentración se determinó usando reactivo Ribogreen (Life Lechnologies, Carlsbad, CA).

5 Los niveles relativos de 45S pre-rARN y c-myc mARN se midieron usando Applied Biosystems' (Foster City, CA) conjunto de sonda de cebadores propietario para mARN c-myc y conjunto de sonda de cebadores personalizado (cebador delantero: CCGCGCTCTACCTTACCTACCT, cebador inverso: 10 GCATGGCTTAATCTTTGAGACAAG, sonda: TTGATCCTGCCAGTAGC) por pre-rARN. El análisis se realizó en Sistema PCR en Tiempo Real 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Ejemplo 86: Ensayo de Transcripción Pol I Libre de Células

Para medir el efecto directo de compuestos 15 representativos en transcripción de Polimerasa I de ARN, un ensayo basado en extracto nuclear se usó. El protocolo de ensayo se describe en lo sucesivo.

Los compuestos se diluyen en serie (5 veces en medios de cultivo celular) a través de una placa madre de polipropileno 20 de 96 pozos desde la fila A hasta la fila E, para producir 5 concentraciones (50 uM, 10 uM, 2 uM, 400 nM y 80 nM) para cada compuesto de prueba. Fila G contenida únicamente DMSO.

Una vez que las titulaciones se hicieron, la mezcla de reacción que consiste de plantilla de ADN 30 ng/uL que

corresponde a región (-160/+379) en rADN y 3 mg/mL extracto nuclear aislado de células HeLa S3 en una solución amortiguadora que contiene HCl Tris 10 mM pH 8.0, KCl 80 mM, alcohol de polivinilo 0.8%, α -amanitina 10 mg/mL se combinó
 5 con los compuestos de prueba e incubó a ambiente por 20 min.

La transcripción se inició por la adición de mezcla rNTP (New England Biolabs, Ipswich, MA) a una concentración final de 1 mM y se incubó por una hora a 30°C. Después DNase I se agregó y la reacción se incubó además por 2 hr a 37°C.

10 La digestión de DNase se terminó por la adición de EDTA a concentración final de 10 mM, seguido inmediatamente por 10 min de incubación a 75°C, y luego las muestras se transfirieron a 4°C. Los niveles de transcripción resultante se analizaron por qRT-PCR en Sistema PCR en Tiempo Real
 15 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA) usando el siguiente conjunto de sonda de cebador: sonda Pol I ctctggcctaccggtgacccggcta, cebador delantero Pol I gctgacacgctgtcctctggcg y cebador inverso Pol I ggctcaagcaggagcgcggc.

20 **Ejemplo 87: Inhibición de Prueba de Polimerasa I y II de ADN**
- Transcripciones Impulsadas

Se colocaron en placas células A375 y U87-MG en un formato de 6 pozos en 2×10^5 células/pozo durante la noche. El día siguiente las células se trataron por una serie de

dilución (6 dosis totales: 25 uM, 5 uM, 1 uM, 200 nM, 40 nM, 8 nM) de compuestos de prueba. Dos horas después del comienzo del tratamiento las células se lavaron y lisaron para el aislamiento de ARN que se realizó usando Kit de aislamiento de ARN total RNAqueous-Mini (Ambion).

Las concentraciones de ARN resultantes se determinaron usando Kit de Ensayo ARN Quant-iT RiboGreen (Molecular Sondas). El efecto en Polimerasa I de ARN y Polimerasa II de ARN - transcripción impulsada se evaluó al monitorear los niveles resultantes de 45S pre-rRNA y cMYC mRNA respectivamente. Para ello realizamos ensayo Taqman qRT-PCR usando Kit de 1-Etapa TaqMan® RNA-to-Ct™ (Life Technologies) con conjunto de sonda de cebador personalizado por 45S pre-rARN (Drygin et al 2009 Cancer Res 69:7653) y Hs00153408_m1 mezcla de sonda de cebador (Life Technologies) por cMYC mRNA. El ensayo se realizó en Sistema PCR en Tiempo Real Applied Biosystems 7500 Fast (ABI) usando método de Cuantificación Absoluto. Los datos se analizaron usando software GraphPad Prism (GraphPad).

Ejemplo 88: Actividad Farmacéutica de Compuestos representativos

La Inhibición de proliferación celular representativa de ensayo Alamar Blue (por ejemplo el Ejemplo 84 en la presente) e inhibición de transcripción Pol I y II, en línea celular U-

87 MG, datos de PCR cuantitativo (QPCR) (Ejemplo 86 y Ejemplo 87) se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1

Actividad farmacéutica IC50										
Compuesto	A375	A2058	Malme-3M	SK-MEL 28	2008	A2780	ES.2	U-87 MG	Pol I	Pol II
1A	+++									
2A	+									
2B	+									
2C	++									
2D	++									
2E	+++	+							++	-
2F	++									
2G	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
3A	+++									
3B	+++									

+++ indica una actividad de menos de 1 μ M; ++ indica una actividad mayor que 1 μ M y menos de 5 μ M; + indica una actividad mayor que 5 μ M y menos de 10 μ M; y - indica una actividad mayor que 10 μ M.

Ejemplo 89: Actividad Farmacéutica de Compuestos Representativos

La inhibición de proliferación celular representativa de ensayo Alamar Blue (*por ejemplo*, Ejemplo 84 en la presente) se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	ES.2	Hs.294T	WM-115	Hep G2	SKM-1
2G	+++	+++	++	+++	+++
1A	+++	+++	+++	+++	+++
3A				+++	+++
3B				+++	+++

+++ indica una actividad de menos de 1 μM ; y ++ indica una actividad mayor que 1 μM y menos de 5 μM .

Ejemplo 90: Actividad Farmacéutica de Compuestos Representativos

La inhibición de proliferación celular representativa de ensayo Alamar Blue (*por ejemplo* Ejemplo 84 en la presente) se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3

Línea celular	Compuesto			Línea celular	Compuesto		
	2G	1A	3A		2G	1A	3A
KG-1	+++	+++	+++	DLD-1	+++	++	+++
ML-2	+++	+++	+++	CT26	++	+	+
NB4-Av	+++	+++	+++	LnCAP	++	+	+
NOMO-1	+++	+++	+++	4T1	+	+	+
SKM_1_AV	+++	+++	+++	NCI-H1299	++	++	+
B16-F10	++	+	++	HCT-116	+++	+++	+++
AGS	+++	++	+++	A549	++	+	+
MCF7	++	++	+	PC-3	+++	++	++
MDA-MB-231	+++	++	+++	HT-1080	++	++	+

+++ indica una actividad de menos de 1 μM ; ++ indica una actividad mayor que 1 μM y menos de 5 μM ; + indica una actividad mayor que 5 μM y menos de 10 μM .

Ejemplo 91: Actividad Farmacéutica de Compuestos Representativos

La inhibición de proliferación celular representativa de

ensayo Alamar Blue (*por ejemplo*, Ejemplo 84 en la presente) se proporciona en la Tabla 4.

Tabla 4

Actividad farmacéutica en línea celular A375											
Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀
4F	***	11D	**	13D	***	3F	***	12C	***	7C	—
4C	***	4E	**	13F	*	3G	**	5B	*	7F	**
10E	***	7D	—	13G	***	3H	***	5C	**	7G	—
9B	**	8B	***	3C	***	3I	**	5E	**	7I	**
12B	**	8D	***	3D	***	4A	*	5D	*	13E	*
11C	*	13C	*	3E	**	4D	***	6A	*	7B	—
*** indica un IC ₅₀ de menos de 1 µM; ** indica un IC ₅₀ mayor que 1 µM y menos de 5 µM; * indica un IC ₅₀ mayor que 5 µM y menos de 10 µM; - indica un IC ₅₀ mayor que 10 µM											

Ejemplo 92: Actividad Farmacéutica de Compuestos Representativos

La inhibición de proliferación celular representativa de ensayo Alamar Blue (*por ejemplo*, Ejemplo 84 en la presente) se proporciona en la Tabla 5.

Tabla 5

IC ₅₀ de compuesto 2G en líneas celulares de ovario					
kuramochi	JHOC7	JHOC9	JHOM1	EF-21	TOV112D
***	***	***	***	***	***
*** indica un IC ₅₀ de menos de 1 µM					

Ejemplo 93: Actividad Farmacéutica de Compuestos Representativos

La inhibición de transcripción Pol I y II representativa, en línea celular de Melanoma Maligno A375, de datos de PCR cuantitativo (QPCR) (Ejemplo 85 y Ejemplo 87) se proporciona en la Tabla 6.

Tabla 6

IC50Pol I y Pol II		
Compuesto	Pol I	Pol II
3A	****	ND
3D	****	**
12C	***	**
13D	****	****
8B	**	*
10E	**	****

**** indica un IC50 de menos de 0.5 μ M;
 *** indica un IC50 entre 0.5 μ M y 1 μ M; **
 indica un IC50 de mayor que 1 μ M; ND
 medios no determinados

La descripción anterior de las modalidades descritas se proporciona para permitir a cualquier persona experta en la técnica hacer o usar la invención. Diversas modificaciones a estas modalidades serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, y los principios genéricos descritos en la presente se pueden aplicar a otras modalidades sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Así, debe entenderse que la descripción y dibujos presentados en la presente representan una modalidad actualmente preferida de la invención y por lo tanto son representativos de la materia objeto que está contemplada ampliamente por la presente invención. Se entiende además que el alcance de la presente invención abarca completamente otras modalidades que se

pueden volver obvias para aquellos expertos en la técnica y que el alcance de la presente invención por lo tanto no se limita.

5

10

15

20