DERIVADOS DE NAFTIRIDINADIONA

La invención se refiere a derivados de naftiridinadiona, a su preparación, a su uso como medicamentos, y a medicamentos que los comprenden.

Muchas enfermedades genéticas humanas son causadas por mutaciones sin sentido (véase Keeling y colaboradores, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852; Linde y colaboradores, Trends in Genetics, 2008, 24(11), 552-563; y Rose y colaboradores, Pharmacology & Therapeutics, 2012 136(2), 227-266).

Una mutación sin sentido es una mutación genética que conduce a la transformación de un codón en sentido en un codón de terminación prematura (posteriormente en la presente PTC) corriente arriba a partir del codón de terminación normal.

Los codones de terminación eucarióticos son UAA, UAG o UGA.

El codón de terminación normal detiene la traducción genética y hace posible la síntesis de proteínas de tipo silvestre de longitud completa. Un PTC impide la síntesis de proteínas de tipo silvestre y conduce a proteínas truncadas, en muchos casos inactivas. La falta parcial/total resultante de proteína conduce a la patología de la enfermedad causada por dicha mutación sin sentido.

Las mutaciones sin sentido pueden ser mutaciones dentro del marco, por ejemplo, intercambios de ácido nucleico individuales que transforman un solo codón en un PTC, o mutaciones de cambio de

marco, por ejemplo, una sola inserción/supresión de ácido nucleico que transforme el codón afectado en un PTC.

Un compuesto que es capaz de suprimir el efecto de una mutación sin sentido se denomina en la presente como un “supresor de mutación sin sentido”.

Un mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es aumentar la velocidad de eventos de lectura durante la traducción. Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en la presente como un “activador de lectura”. En un evento de lectura, se utiliza un ARNt de amino-acilo que es casi cognado para recodificar un codón de terminación en un codón en sentido. Bajo condiciones basales, la recodificación de un PTC en un codón en sentido se presenta en menos del 1 por ciento de los eventos de traducción, mientras que la supresión de un codón de paro normal se presenta a una frecuencia de <0.1 por ciento. Los aminoácidos insertados mediante la recodificación no serán necesariamente idénticos a los aminoácidos correspondientes de la proteína de tipo silvestre; sin embargo, se toleran funcionalmente muchas sustituciones de aminoácidos. Por consiguiente, una proteína producida mediante la activación de lectura puede poseer una actividad fuertemente similar a la proteína de tipo silvestre. En consecuencia, mediante el aumento de la velocidad de recodificación del PTC, se puede restaurar suficiente proteína funcional para proporcionar un beneficio terapéutico a los pacientes portadores de una mutación sin sentido.

Otro mecanismo para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido es inhibir el decaimiento de ARNm mediado sin sentido (NMD). Un compuesto que tiene este mecanismo de acción se denomina en la presente como un "inhibidor de NMD”. El NMD regula el nivel total de transcripciones sustentadoras de PTC: detecta y degrada estas transcripciones para prevenir la síntesis de proteínas truncadas, las cuales podrían ser no funcionales o perjudiciales debido a los efectos negativos dominantes o de ganancia de función. La inhibición de NMD aumenta el número de transcripciones disponibles que también podrían ser un mecanismo para restaurar suficiente proteína funcional para un beneficio terapéutico.

Los compuestos descritos como supresores de mutaciones sin sentido son ciertos antibióticos de amino-glucósido, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2007113841, y ciertos ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2004091502, y un compuesto comúnmente denominado como amlexanox (Publicación Internacional Número WO2012016930).

La Publicación Internacional Número WO2009086303 describe agentes para aumentar el lapso de vida. La Publicación Internacional Número WO96/28444 describe compuestos de dihidro-pirimido-quinolinona como inhibidores de cinasa de tirosina.

Otros derivados de pirido-pirimidinadiona se describen en la Publicación Internacional Número WO199208719, en Synthetic Communications, 1999, 29(22), 3919-3937, en Monatshefte fuer

Chemie, 1996, 127(8/9), 917-925.

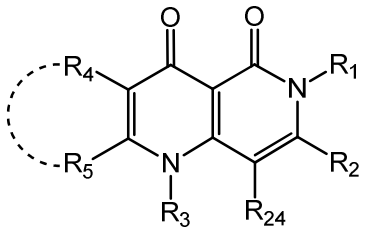
Los supresores de mutaciones sin sentido se consideran útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido. Los ejemplos prominentes de las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido son las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido en enzimas lisosomales, por ejemplo, mucopolisacaridosis I (síndrome de Hurler) causada por mutaciones sin sentido en la α-L-iduronidasa; hemofilia A o hemofilia B causada por mutaciones sin sentido en los factores de coagulación 7, 8 o 9; fibrosis quística causada por mutaciones sin sentido en el CFTR del canal de cloruro; enfermedades causadas por mutaciones sin sentido en las proteínas estructurales, por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne o Becker causada por mutaciones sin sentido en la distrofina; o cáncer causado por mutaciones sin sentido en APC o p53.

Existe una necesidad de proporcionar nuevos supresores de mutaciones sin sentido que sean buenos fármacos candidatos. En particular, los compuestos preferidos deben ser supresores potentes de mutaciones sin sentido mientras que muestren poca potencia en otros ensayos de objetivos de fármacos, por ejemplo, GPCR o ensayos de canales de iones. Deben exhibir un bajo enlace con las proteínas plasmáticas. Deben ser bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal, deben ser suficientemente estables metabólicamente, y deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. No deben ser tóxicos, y deben demostrar pocos efectos

secundarios. Adicionalmente, el fármaco candidato ideal será capaz de existir en una forma física que sea estable, no higroscópica, y que se formule fácilmente.

Los compuestos de la invención son supresores de mutaciones sin sentido y, por consiguiente, son potencialmente útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido, en particular en donde la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de APC y cáncer causado por pérdida de p53.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I')

en donde:

a) R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de

anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

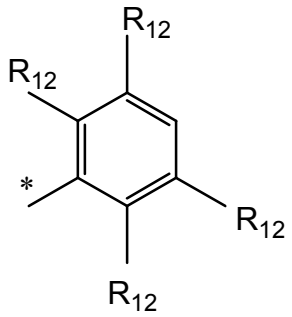
R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

o R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O-, -S- o $–N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{10};

o R_2 es un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11};

o

b) R_1 es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno,

hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a

partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

o

c) R_1 es un anillo seleccionado a partir de pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo o piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

R_3 es hidrógeno o $–CH_2R_{18}$;

R_{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir de

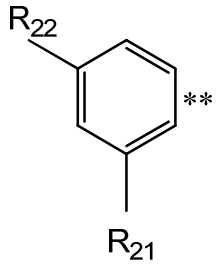
hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o

R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo que se selecciona a partir de:

- un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{19};

- un anillo de tiofeno, el cual puede estar sustituido una vez por R_{20};

- 

, el cual se fusiona al resto de la molécula por medio del enlace marcado con dos asteriscos;

R_{19} y R_{20} se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_{21} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde este sistema de anillo se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{23};

o

R_3 y R_{21} tomados juntos son $-CH_2-CH_2-$;

R_{22} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono

puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo de carbono del anillo junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_7, R_{10}, R_{13} y R_{16} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4

átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

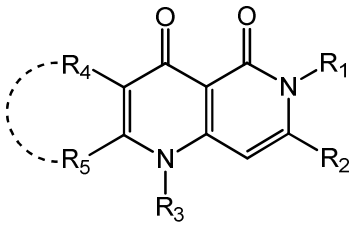
o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono son juntos oxo;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_{24} es hidrógeno o halógeno.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

a) R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

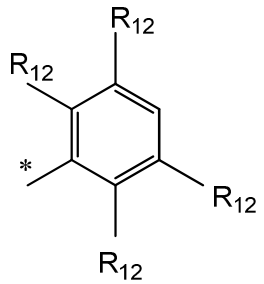
R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

o R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O-, -S- o $–N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{10};

o R_2 es un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11};

o

b) R_1 es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

o

c) R_1 es un anillo seleccionado a partir de pirazolilo, tiofenilo o piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

R_3 es hidrógeno o $–CH_2R_{18}$;

R_{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3

átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

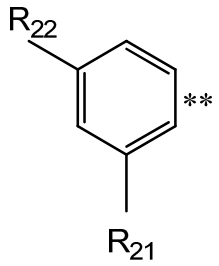
R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o

R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo que se selecciona a partir de:

- un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{19};

- un anillo de tiofeno, el cual puede estar sustituido una vez por R_{20};

- 

, el cual se fusiona al resto de la molécula por medio del enlace marcado con dos asteriscos;

R_{19} y R_{20} se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_{21} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde este sistema de anillo se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{23};

o

R_3 y R_{21} tomados juntos son $–CH_2-CH_2-$;

R_{22} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno,

en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo de carbono del anillo junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

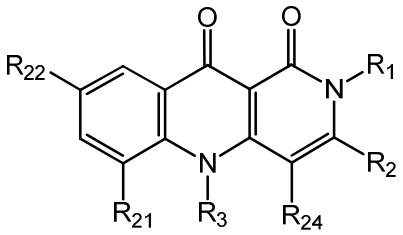
R_7, R_{10}, R_{13} y R_{16} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono son juntos oxo;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

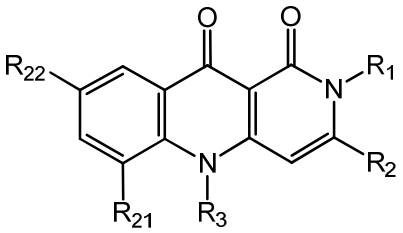
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



(Ia')

en donde R_1, R_2, R_3, R_{21}, R_{22}, R_{24} son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I').

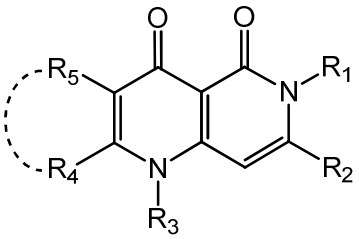
En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ia), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



(Ia)

en donde R_1, R_2, R_3, R_{21} y R_{22} son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I).

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual es:



(Ib)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son como se definen en la presente en relación con un compuesto de la fórmula (I).

A menos que se especifique de otra manera, el término “compuestos de la invención” se refiere a los compuestos de las fórmulas (I), (I’), (Ia), (Ia’), y (Ib); a las sales de los compuestos; a los hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales; así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio); así como a las fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

A menos que se indique de otra manera, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:

“Alquilo” representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, propilo normal o isopropilo, o butilo normal, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario; alquilo de 2 a 7 átomos de carbono de preferencia representa un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada, dándose una preferencia particular a etilo, propilo normal, isopropilo y butilo terciario. Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de preferencia representa un alquilo de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada, dándose una preferencia particular a metilo, etilo, propilo normal e isopropilo.

Cada parte de alquilo de "alcoxilo", “halo-alquilo", “hidroxi-alquilo”, “amino-alquilo”, "alcoxi-alquilo", y así sucesivamente, tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada, en especial con respecto a la linealidad y

el tamaño preferencial, a menos que se especifique adicionalmente el tamaño.

"Cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" representa una fracción alicíclica saturada que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a los grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un sustituyente que está sustituido “una vez o más de una vez”, por ejemplo, como se define en relación con R_1, está de preferencia sustituido por uno a tres sustituyentes. Por consiguiente, “una vez o más de una vez” incluye, pero no se limita a, uno, dos o tres sustituyentes.

Halógeno es en general flúor, cloro, bromo o yodo; de preferencia flúor, cloro o bromo. Los grupos halo-alquilo de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono, y son, por ejemplo, fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-fluoro-etilo, 2-cloro-etilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloro-etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 1,1,2,2-tetrafluoro-etilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-propilo, 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluoro-butilo.

En el contexto de la invención, la definición de R_1 como un “sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos” abarca los grupos hidrocarburo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros y

los sistemas de anillos heterocíclicos de los mismos tamaños.

En el contexto de la invención, la definición de R_2 o R_4 como un "sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca los grupos hidrocarburo monocíclicos aromáticos o no aromáticos de tres a siete miembros y los sistemas de anillo heterocíclico aromático o no aromático de los mismos tamaños.

Los ejemplos de los sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano (THF), oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidro-tiofeno, tetrahidro-tiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidro-pirano, tiopirano, tetrahidro-tiopirano, oxazina, tiazina, morfolina.

Los compuestos de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib) pueden existir en una forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o de mezclas diaestereoméricas. En particular, puede haber átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib), y sus sales. A menos que se disponga de otra manera en la presente, todos los isómeros ópticos y sus mezclas,

incluyendo las mezclas racémicas, son abarcados por la invención.

Como se utiliza en la presente, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante

cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). A menos que se disponga de otra manera en la presente, la invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z.

Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la invención puede estar presente en una forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (R), (S), o (R,S). En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene cuando menos el 50 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 60 por ciento de exceso

enantiomérico, cuando menos el 70 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 80 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 90 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 95 por ciento de exceso enantiomérico, o cuando menos el 99 por ciento de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Si es posible, los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

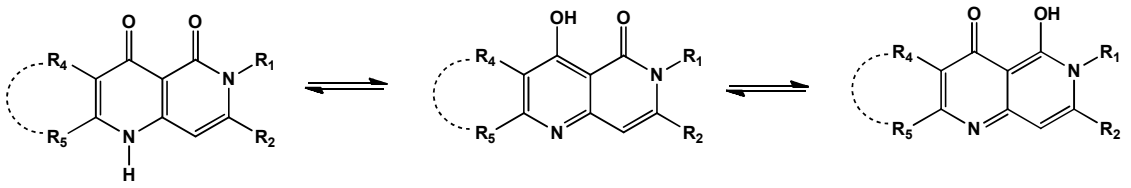
Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede

emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Dependiendo de la definición del sustituyente, los compuestos de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib) se pueden presentar en diferentes formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) son abarcados por la invención.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), en donde R_1, R_2, R_4 y R_5 son como se definen bajo la fórmula (I), y R_3 es hidrógeno, pueden existir en formas tautoméricas (I-1), (I-2) o (I-3):



(I-1) (I-2) (I-3)

Como se utilizan en la presente, los términos “sal" o "sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales

farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwiteriónicas.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib) se pueden preparar

en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4,000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4,500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,500 (82.5 por ciento

de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6,633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I'), (I), (Ia'), (Ia) o (Ib).

La invención también contempla el uso de pro-fármacos de los compuestos de la invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo y similares, hasta un compuesto de la invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, pro-fármacos bioprecursores y pro-fármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por

ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua. Los compuestos de la invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

En la presente, se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras modalidades de la presente invención.

La definición de los sustituyentes se aplica a los compuestos de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ia'), y (Ib) como sea aplicable.

La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermediarios correspondientes.

Modalidad 1. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

Modalidad 2. Un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

Modalidad 3. Un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1, como se describe anteriormente.

Modalidad 4. Un compuesto de la fórmula (Ia), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 2, como se describe anteriormente

Modalidad 5. Un compuesto de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1 o 2, como se describe anteriormente.

Modalidad 6. Un compuesto de la fórmula (Ia), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 4, en donde:

a) R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a seis miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

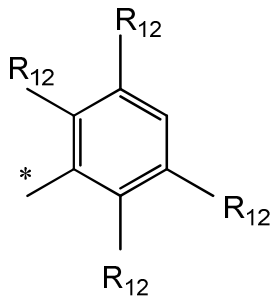
R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

o R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O-, -S- o $–N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{10};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11};

o

b) R_1 es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

o

c) R_1 es un anillo seleccionado a partir de pirazolilo, tiofenilo o piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema

de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

R_3 es hidrógeno o $-CH_2R_{18}$;

R_{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_{21} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde este sistema de anillo se puede unir directamente o por medio de un

alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{23};

o

R_3 y R_{21} tomados juntos son $–CH_2-CH_2-$;

R_{22} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono;

R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir

directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} o R_{23} en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} o R_{23} en el mismo átomo de carbono del anillo junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_7, R_{10}, R_{13} y R_{16} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

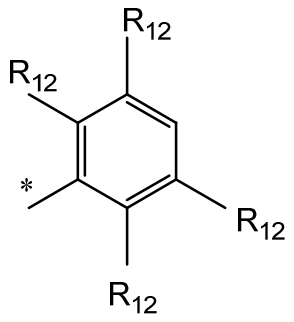
o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono son juntos oxo;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 7. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia')

o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R_1 es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de

carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17}.

Modalidad 8. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 7, en donde cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 9. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 8, en donde cada R_{12} es hidrógeno.

Modalidad 10. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a seis miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

o R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O-, -S- o $–N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{10};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11}.

Modalidad 11. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 10, en donde cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 12. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R_1 es pirazolilo.

Modalidad 13. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 12, en donde R_1 es un pirazol-3-ilo.

Modalidad 14. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 12 o 13, en donde R_1 está sustituido con metilo.

Modalidad 15. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) de acuerdo con la modalidad 12, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es un pirazol-5-ilo.

Modalidad 16. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 15, en donde R_1 es un pirazol-5-ilo, el cual está insustituido.

Modalidad 17. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R_1 es tiofenilo.

Modalidad 18. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 17, en donde R_1 es tiofen-3-ilo.

Modalidad 19. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde R_1 es piridin-2-ilo.

Modalidad 20. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 21. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 20, en donde R_2 es propilo normal.

Modalidad 22. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 20, en donde R_2 es isopropilo.

Modalidad 23. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O- o -S-; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 24. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde, R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es $–N(R_9)-$; R_9 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 25. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a cinco miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11}; cada R_{11} es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 26. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 25, en donde R_2 es ciclopropilo.

Modalidad 27. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 25, en donde R_2 es ciclobutilo.

Modalidad 28. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia')

o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 25, en donde R_2 es ciclopentilo.

Modalidad 29. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_3 es hidrógeno o $-CH_2R_{18}$; R_{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 30. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 29, en donde R_3 es hidrógeno.

Modalidad 31. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 29, en donde R_3 es $-CH_2R_{18}$ y R_{18} es hidrógeno.

Modalidad 32. Un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia), o (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_3 y R_{21} tomados juntos son $-CH_2-CH_2-$.

Modalidad 33. Un compuesto de las fórmulas (I), (I'), (Ia) o (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_{21} es hidrógeno.

Modalidad 34. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde R_{22} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono.

Modalidad 35. Un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 34, en donde R_{22} es hidrógeno.

Modalidad 36. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{19}; R_{19} se selecciona a partir de halógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Modalidad 37. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable,

de acuerdo con la modalidad 36, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo.

Modalidad 38. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 36, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo.

Modalidad 39. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 38, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo sustituido una vez con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Modalidad 40. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 36, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de cicloheptilo.

Modalidad 41. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno.

Modalidad 42. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 41, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[2,3-b][1,6]-

naftiridinadiona.

Modalidad 43. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 41, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridinadiona.

Modalidad 44. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 41, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno unido al resto de la molécula para dar un compuesto de tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridinadiona.

Modalidad 45. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 41 a 44, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno sustituido una vez con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Modalidad 46. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 41 a 44, en donde R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo de tiofeno insustituido.

Modalidad 47. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable,

de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_4 es hidrógeno.

Modalidad 48. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde R_4 es metilo.

Modalidad 49. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 47 o 48, en donde R_5 es hidrógeno.

Modalidad 50. Un compuesto de las fórmulas (I), (I') o (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 47 o 48, en donde R_5 es metilo.

Modalidad 51. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la modalidad 1, el cual se selecciona a partir de:

3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-fluoro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-fluoro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona;

7-isopropil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-

8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-3-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-3,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona;

3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

7-ciclobutil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-

4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

6-ciclobutil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

3-ciclobutil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-fluoro-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-fluoro-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona;

3-ciclobutil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

6-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-

1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona; y

4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona.

Los compuestos de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) se pueden preparar mediante procesos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos son otros aspectos de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) o sus precursores se pueden obtener a partir de los compuestos que se describen en los Ejemplos, por ejemplo, mediante reducción, oxidación y/u otra funcionalización de los compuestos resultantes y/o mediante la disociación de cualesquiera grupos protectores opcionalmente presentes, y la recuperación del compuesto que se pueda obtener de esta manera

de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) o del precursor pretendido. Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos. El procesamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos que se pueden obtener de esta manera, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos. Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y *viceversa*. Los materiales de partida, por ejemplo, los materiales de partida como se describen en los Ejemplos, pueden ser conocidos o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales empezando a partir de los compuestos conocidos.

La invención también contempla que los compuestos de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) se pueden formar mediante biotransformación *in vivo* a partir de pro-fármacos.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden componer en una forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a

las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en

la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se

mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 por ciento, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 por ciento, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos,

opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, éstas son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se suministran en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La invención proporciona además las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores del sales, etc.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo

farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, así como materiales y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por un experto ordinario en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticas aceptables de los mismos exhiben valiosas propiedades farmacológicas y, por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) pueden ser útiles para la investigación sobre las enfermedades causadas por mutaciones sin sentido, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

En particular, los compuestos de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib) I actúan como supresores de mutaciones sin sentido en PTCs frecuentes, por ejemplo, en Y122X en el ARNm de la proteína

reguladora de conductancia de la fibrosis quística (CFTR). Esto se puede determinar *in vitro*, por ejemplo, utilizando las líneas celulares que expresan las construcciones de GFP-CFTR-Y122X-Renilla como se describen en la presente.

Los compuestos de la invención, por consiguiente, pueden ser útiles en la prevención, el tratamiento, o la demora del progreso de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido

El término "enfermedad causada por mutación sin sentido" se conoce en el campo. Se refiere a una enfermedad que está presente en los pacientes portadores de una mutación sin sentido en un gen relevante de la enfermedad en donde la mutación sin sentido provoca una falta parcial/total de proteína que entonces provoca la patología de la enfermedad.

En una modalidad, la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de APC y cáncer causado por pérdida de p53.

Para las indicaciones (condiciones y trastornos) anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la condición que se trate. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal, de preferencia de aproximadamente 0.1 a

aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal, por ejemplo, de 1 miligramo/kilogramo. En los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1,000 miligramos, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la invención convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

Para utilizarse de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención se puede administrar como el único agente activo o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera usual, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Una combinación que comprende un compuesto de la invención y otro agente activo será referido como “combinación de la invención”.

Un compuesto de la invención se puede combinar con un activador de lectura, por ejemplo, negamicina, RT13, RT14, atalureno, o un activador de lectura de amino-glucósido, por ejemplo, paromomicina, amicacina, G418, NB30, NB54 o NB84.

Un compuesto de la invención se puede combinar con un inhibidor de decaimiento de ARNm mediado por sin sentido, por ejemplo, NMDI-1.

Negamicina, RT13, RT14, atalureno, activadores de lectura de

amino-glucósido y NMDI-1 se describen, por ejemplo, en Keeling y colaboradores, WIREs RNA, 2011, 2, 837-852.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la demora del progreso de enfermedades causadas por mutaciones sin sentido.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad causada por una mutación sin sentido, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad causada por una mutación sin sentido, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (I'), (Ia), (Ia') o (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística y mucopolisacaridosis I (síndrome de Hurler).

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto

de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, mitigar los síntomas, aliviar las condiciones, hacer más lento o retardar el progreso de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una enfermedad causada por mutaciones sin sentido. En otra modalidad no limitante, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para cuando menos parcialmente suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una modalidad preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "inhibir” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una modalidad, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

La composición o combinación farmacéutica de la invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, del trastorno o de la enfermedad, o

de la gravedad de la misma, que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, convenientemente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de la invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente.

El compuesto de la invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, cuando menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de

administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Parte Experimental:

Abreviaturas:

NMP	1-metil-pirrolidin-2-ona
HOAt	3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-ol
HATU	hexafluoro-fosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-isouronio
DMF	dimetil-formamida
DCM	dicloro-metano
ACN	acetonitrilo
TFA	ácido trifluoro-acético
THF	tetrahidrofurano
TBME	terbutil-metil-éter
r.t.	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
RP	fase inversa
HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
DIEA	N,N-di-isopropil-etil-amina
rac-BINAP	racemato de 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo
dba	dibenciliden-acetona
DMA	dimetil-acetamida

Método de LC-MS:

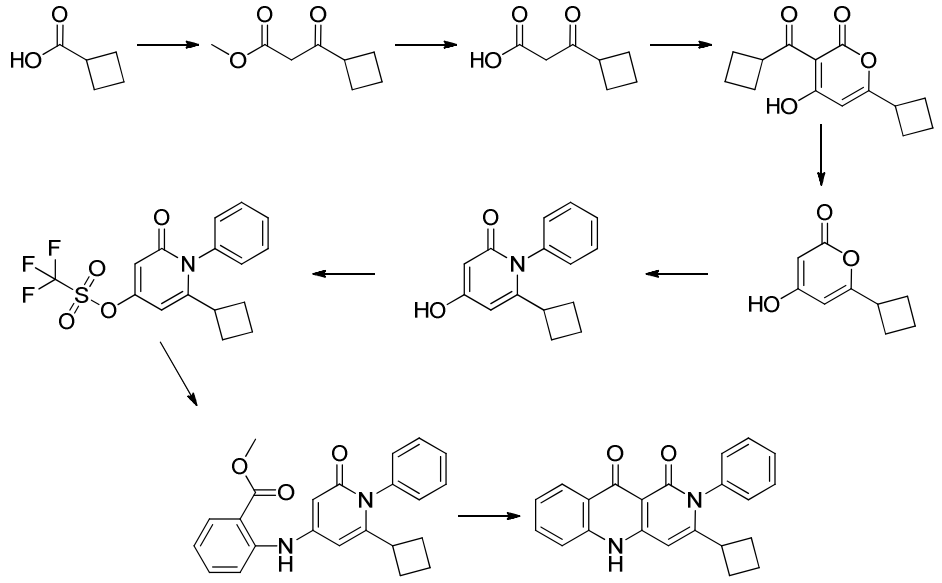
Sistema Waters Acquity UPLC-SQD; fase móvil: A: agua (ácido fórmico al 0.05 por ciento), B: metanol (MeOH) (ácido fórmico al 0.04 por ciento); gradiente: desde el 2 por ciento de B hasta el 8 por ciento de B en 0.1 minutos, desde el 8 por ciento de B hasta el 98 por ciento de B en 0.5 minutos, 98 por ciento de B durante 0.1 minutos; velocidad de flujo de 1 mililitro / minuto; columna Waters Acquity UPLC BEH C18, 30 x 2.1 milímetros, 1.7 mM; temperatura del horno de 60°C.

Dispositivo de RMN:

Bruker Avance 400 MHz Ultrashield y Avance 600 MHz

Ejemplos:

Ejemplo 1.1: 3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



a) 3-(ciclobutan-carbonil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona

Bajo argón, se agregaron 64.1 gramos de carbonil-di-imidazol (396 milimoles) a 31.5 mililitros de ácido ciclobutan-carboxílico (330 milimoles) en 300 mililitros de tetrahidrofurano (THF) dentro de 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 25 minutos, se agregaron 226 mililitros de dicloro-metano (DCM), 77 gramos de 3-metoxi-3-oxo-propanoato de potasio (494 milimoles), y 37.7 gramos de cloruro de magnesio (396 milimoles), subsiguientemente se calentaron hasta 56°C dentro de 2.5 horas, y se agitaron durante otras 3.5 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agregaron 600 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 2N para alcanzar un pH de 2, se agregaron otros 800 mililitros de agua, y la solución bifásica resultante se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 mililitros de dicloro-metano (DCM), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa medio-concentrada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El 3-ciclobutil-3-oxo-propanoato de metilo resultante (59 gramos, utilizado para el siguiente paso sin purificación) se disolvió en 10 mililitros de metanol (MeOH), se agregaron 378 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2M, y la mezcla se agitó durante una hora. Se agregaron 100 mililitros de terbutil-metil-éter (TBME), la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 mililitros de terbutil-metil-éter (TBME), las fases acuosas combinadas se filtraron y se enfriaron a 5°C. A

esta solución se le agregaron 65.1 mililitros de ácido clorhídrico acuoso concentrado para alcanzar un pH <1. Se agregaron 167 gramos de cloruro de sodio sólido, y la mezcla se extrajo cuatro veces con 100 mililitros de acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar el ácido 3-ciclobutil-3-oxo-propanoico (43 gramos, utilizado para el siguiente paso sin purificación), como un aceite ligeramente amarillo. Este aceite se disolvió en 508 mililitros de tetrahidrofurano (THF), y se agregaron cuidadosamente 53.1 gramos de carbonil-di-imidazol (328 milimoles), y se agitaron durante 6 horas. A la solución resultante se le agregaron 50 mililitros de agua, el tetrahidrofurano (THF) se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 200 mililitros de dicloro-metano (DCM), y se lavó con 400 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 2M, 200 mililitros de ácido clorhídrico acuoso 0.5M, y 200 mililitros de agua. Las fases acuosas se extrajeron con 100 mililitros de dicloro-metano (DCM), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El aceite color naranja resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con dicloro-metano (DCM)/metanol (MeOH) como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 22 gramos de la 3-(ciclobutan-carbonil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (89 milimoles, 53 por ciento), como un aceite que se cristalizó lentamente.

ESI-MS $[M+H]^+$ 249.2

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 16.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.35 (quinteto, 1H, J = 8.6 Hz), 2.39-2.26 (m, 8H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H).

b) 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona

A 21.9 gramos de 3-(ciclobutan-carbonil)-6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (88 milimoles) se les agregaron 65.7 mililitros de ácido sulfúrico concentrado (88 milimoles), y la mezcla se calentó a 105°C durante 20 minutos, y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre 600 gramos de hielo, se diluyó con agua hasta un volumen de 800 mililitros, y se extrajo tres veces con 200 mililitros de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron, y se purificaron mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con diclorometano (DCM)/metanol (MeOH) como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 11.6 gramos de la 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (70 milimoles, 79 por ciento), como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 167.1

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.61 (s, 1H), 5.94 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.22 (d, 1H, J = 2.1), 3.36 (quinteto, 1H, J = 8.6 Hz), 2.24-2.08 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H).

c) 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenil-piridin-2(1H)-ona

A una suspensión de 11.5 gramos de 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (69 milimoles) en 231 mililitros de ácido acético, y 462

mililitros de agua, se le agregaron 6.33 mililitros de anilina, y se calentó a 85°C durante 22 horas. La mezcla se evaporó, se agregó tolueno, y se evaporó; se agregaron 50 mililitros de tolueno, y se agitó a 50°C. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con tolueno y dietil-éter, y se secó, para proporcionar 8.5 gramos de la 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenil-piridin-2(1H)-ona (35 milimoles, 51 por ciento), como un sólido blanco.

ESI-MS $[M+H]^+$ 242.2

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 10.59 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H).

d) Trifluoro-metan-sulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo

Bajo argón, 8.4 gramos de 6-ciclobutil-4-hidroxi-1-fenil-piridin-2(1H)-ona (35 milimoles) se suspendieron en 168 mililitros de dicloro-metano (DCM), se enfriaron a -25°C, se agregaron 3.94 mililitros de piridina, seguidos por la adición de una solución de 7.03 mililitros de anhídrido trifluoro-metan-sulfónico en 35 mililitros de dicloro-metano (DCM) dentro de 15 minutos. La suspensión se agitó durante 40 minutos, se vertió sobre 250 mililitros de una mezcla de hielo/agua, y se agitó vigorosamente. La fase acuosa se separó, se extrajo dos veces con 80 mililitros de dicloro-metano (DCM), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron, para dar como resultado 13 gramos del trifluoro-metan-sulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-

dihidro-piridin-4-ilo (35 milimoles, 100 por ciento), como un aceite amarillo que se cristalizó al reposar.

ESI-MS $[M+H]^+$ 374.1

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 7.58-7.44 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 3.16 (quinteto, 1H, J = 8.8 Hz), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H).

e) 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo

Bajo argón, a una suspensión de 3 gramos de trifluoro-metan-sulfonato de 6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo (8.1 milimoles), 1.26 mililitros 2-amino-benzoato de metilo (9.7 milimoles), y 3.7 gramos de carbonato de cesio (11.3 milimoles) en 32 mililitros de tolueno, se le agregaron 60 miligramos de rac-BINAP (0.1 milimoles), y 44 miligramos de $Pd_2(dba)_3$ (0.05 milimoles), y se calentó a 85°C durante 16 horas. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 60 mililitros de dicloro-metano (DCM), se filtró sobre Hyflo, y el filtrado se evaporó. El aceite color naranja resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con dicloro-metano (DCM)/metanol (MeOH) como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 2.68 gramos del 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo (7.2 milimoles, 88 por ciento), como un aceite color naranja que se cristalizó al reposar.

ESI-MS $[M+H]^+$ 375.3

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 9.06 (s, 1H), 7.94 (dd,

1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.09 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 5.79 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H).

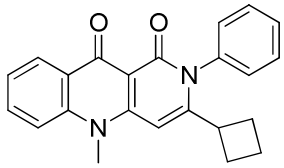
f) 3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

A 2.6 gramos de 2-((6-ciclobutil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo (6.9 milimoles), se les agregaron 38 gramos de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 120°C durante 40 minutos. A la mezcla se le agregaron 43 gramos de hielo, se diluyó con 440 mililitros de agua, y se agregaron 152 gramos de bicarbonato de potasio lentamente para alcanzar un pH de 7-8. Se agregaron 100 mililitros de terbutil-metil-éter (TBME) y 200 mililitros de metanol (MeOH), seguidos por 200 mililitros de agua, y se agitaron completamente durante 30 minutos. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua y terbutil-metil-éter (TBME), y se secó, para proporcionar 1.7 gramos de la 3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (5 milimoles, 72 por ciento), como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 343.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.60.

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.79 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 7.9), 7.67 (t, 1H, J = 7.6), 7.57-7.41 (m, 4H), 7.36-7.20 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.74-1.56 (m, 4H).

Ejemplo 1.2: 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

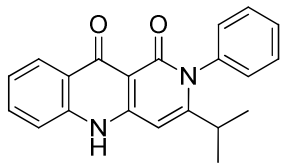


A una suspensión de 1.65 gramos de 3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (4.8 milimoles) (Ejemplo 1.1) en 50 mililitros de dimetil-formamida (DMF), se le agregaron 4.7 gramos de carbonato de cesio (14.4 milimoles), y 0.9 mililitros de yoduro de metilo (14.4 milimoles), y se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le agregaron lentamente 100 mililitros de agua, se enfrió a 10°C, se agitó durante 30 minutos, se filtró, el sólido se lavó con 20 mililitros de dimetil-formamida (DMF)/agua (1:2, volumen/volumen), 100 mililitros de agua, y se secó al vacío a 60°C, para proporcionar 1.4 gramos de la 3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (4 milimoles, 84 por ciento), como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 357.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.61.

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.38 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H).

Ejemplo 1.3: 3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



a) 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenil-piridin-2(1H)-ona

A una solución de 3 gramos (19.5 milimoles) de 4-hidroxi-6-isopropil-2H-piran-2-ona (CAS 220809-37-0, comercialmente disponible) en 120 mililitros de agua y 60 mililitros de ácido acético, se le agregaron 1.8 mililitros (19.5 milimoles) de anilina, y se agitó a 85°C durante 16.5 horas. La mezcla resultante se evaporó y se purificó mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 1.5 gramos (6.4 milimoles, 33 por ciento) de la 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenil-piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

b) Trifluoro-metan-sulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo

A una suspensión de 2.9 gramos (12.8 milimoles) de 4-hidroxi-6-isopropil-1-fenil-piridin-2(1H)-ona en 34 mililitros de dicloro-metano (DCM), se le agregaron 1.87 mililitros (23 milimoles) de piridina, la mezcla se enfrió hasta -25°C, se agregó por goteo una solución de 2.7 mililitros (16 milimoles) de anhídrido trifluoro-metan-sulfónico en 11.4 mililitros de dicloro-metano (DCM) durante 10 minutos, y se agitó durante otros 45 minutos a -25°C. Se agregaron 40 mililitros y 80 mililitros de agua, la fase orgánica se extrajo con 80 mililitros de agua y salmuera, las fases acuosas se extrajeron dos veces con 80 mililitros de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar 4.6 gramos (12.4 milimoles, 97 por ciento) del trifluoro-metan-

sulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo como un sólido amarillo.

c) 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo

A una solución de 4.6 gramos (12.7 milimoles) de trifluoro-metan-sulfonato de 6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-ilo en 71 mililitros de dioxano, se le agregaron 1.8 mililitros (14 milimoles) de 2-amino-benzoato de metilo y 4.4 mililitros (25 milimoles) de DIEA. Entonces se agregaron 0.63 gramos (1 milimol) de rac-BINAP y 0.46 gramos (0.5 milimoles) de $Pd_2(dba)_3$, y la mezcla se agitó a 90°C durante 21 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se evaporó, se diluyó con 300 mililitros de acetato de etilo, y se extrajo tres veces con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó. El aceite negro resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con heptano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 2.2 gramos (6.1 milimoles, 48 por ciento) del 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo como un aceite color rojo.

d) 3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

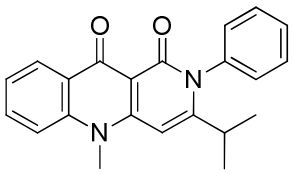
2.2 gramos (6.1 milimoles) de 2-((6-isopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amino)-benzoato de metilo se disolvieron en 24 mililitros de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 125°C durante 5

horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se hidrolizó mediante la adición lenta de 500 mililitros de agua, y se ajustó a un pH de 8 mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de potasio sólido. La suspensión resultante se extrajo con 80 mililitros de dicloro-metano (DCM), la fase orgánica se extrajo dos veces con 80 mililitros de agua y salmuera, las fases acuosas se combinaron dos veces con 80 mililitros de dicloro-metano (DCM). Las fases acuosas combinadas se filtraron, y el sólido restante se secó bajo presión reducida, para proporcionar 1.1 gramos (3.3 milimoles, 55 por ciento) de la 3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 331.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.60.

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.74 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 2.41 (septeto, J = 6.8 Hz, 1H), 1.10 (d, J =6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 1.4: 3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



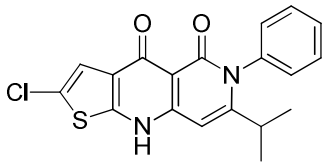
A una solución de 630 miligramos (1.9 milimoles) de 3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona en 34 mililitros de dimetil-formamida (DMF), se agregaron 1.86 gramos de

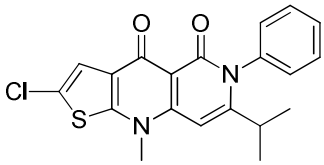
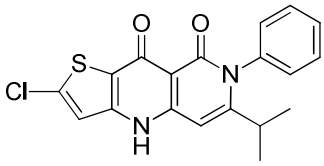
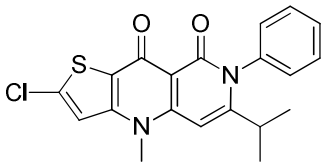
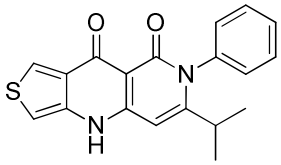
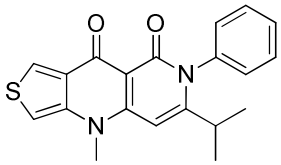
carbonato de cesio (5.7 milimoles), y 0.81 gramos de yoduro de metilo (5.7 milimoles) con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se agregaron 80 mililitros de agua y 80 mililitros de dicloro-metano (DCM), la fase orgánica se extrajo dos veces con agua y salmuera, las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con dicloro-metano (DCM), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron. El residuo resultante se suspendió en 5 mililitros de dicloro-metano (DCM), se filtró, el filtrado se evaporó, se suspendió en 5 mililitros de dietil-éter, se filtró, y los sólidos combinados se secaron bajo presión reducida, para proporcionar 441 miligramos (1.3 milimoles, 67 por ciento) de la 3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

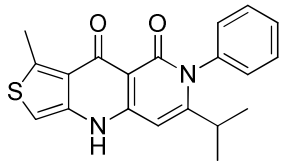
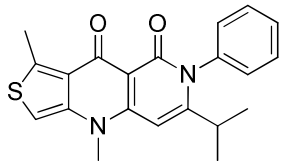
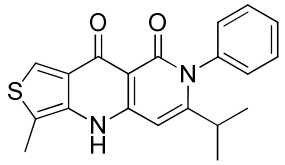
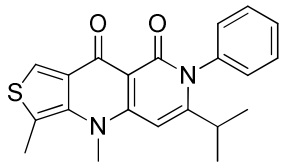
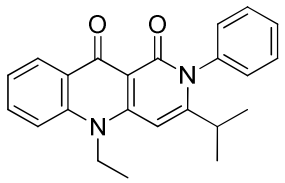
ESI-MS $[M+H]^+$ 345.3; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.61.

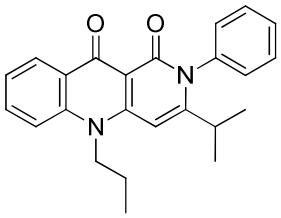
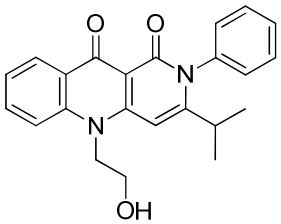
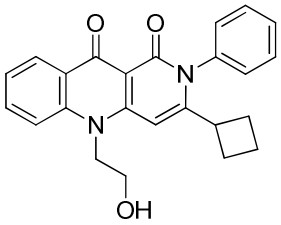
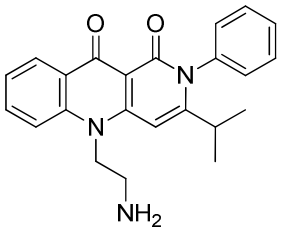
^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

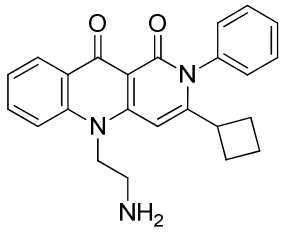
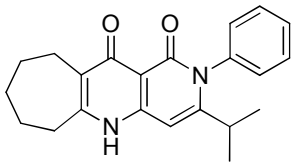
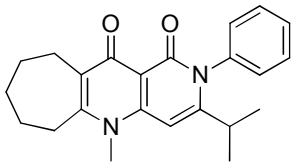
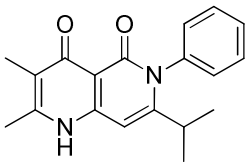
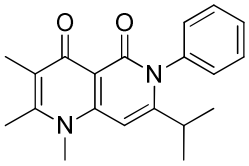
Los siguientes ejemplos se pueden hacer de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 a 1.4:

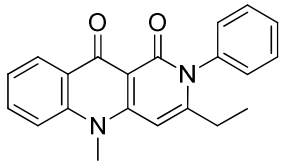
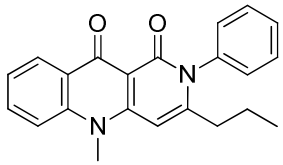
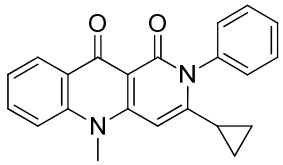
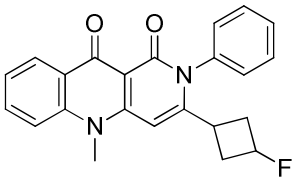
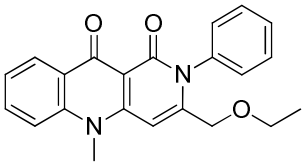
	2-cloro-7-isopropil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona

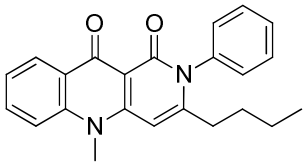
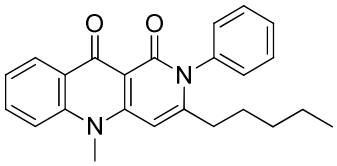
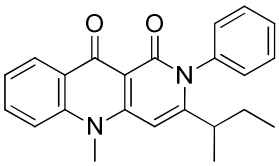
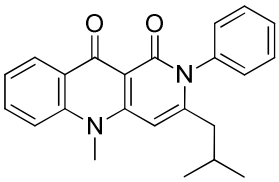
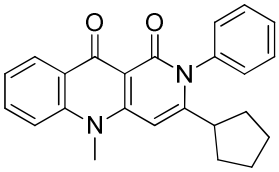
	2-cloro-7-isopropil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona
	2-cloro-6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	2-cloro-6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona

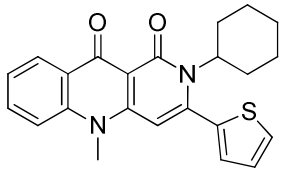
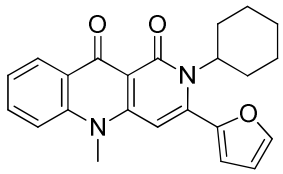
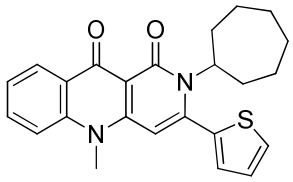
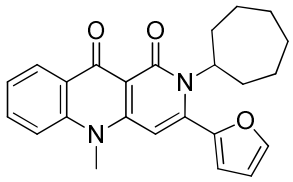
	6-isopropil-1-metil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	6-isopropil-1,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	6-isopropil-3-metil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	6-isopropil-3,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,4-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona
	5-etil-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

	3-isopropil-2-fenil-5-propil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	5-(2-hidroxi-etil)-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-ciclobutil-5-(2-hidroxi-etil)-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	5-(2-amino-etil)-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

	5-(2-amino-etil)-3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-ciclohepta-[b][1,6]-naftiridin-1,11(2H)-diona
	3-isopropil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-ciclohepta-[b][1,6]-naftiridin-1,11(2H)-diona
	7-isopropil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona
	7-isopropil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona

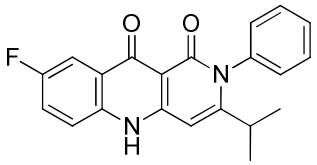
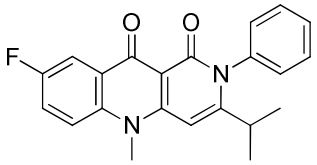
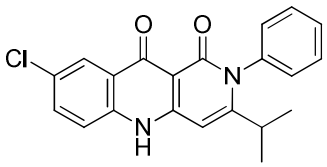
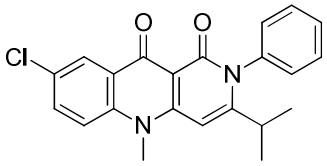
	3-etil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	5-metil-2-fenil-3-propil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-ciclopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-(3-fluoro-ciclobutil)-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-(etoxi-metil)-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

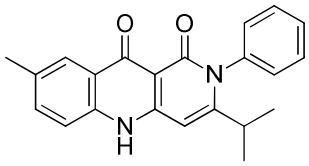
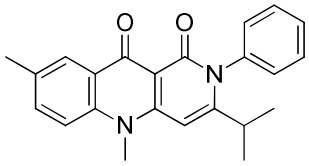
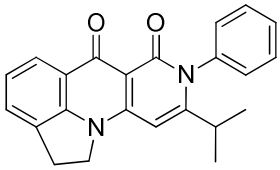
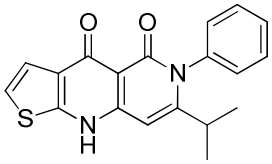
	3-butil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	5-metil-3-pentil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-(sec-butil)-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-isobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona
	3-ciclopentil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

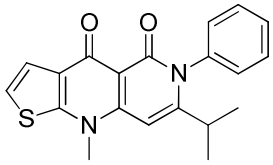
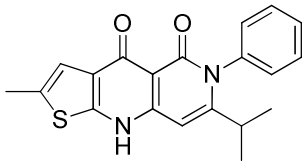
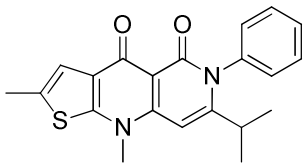
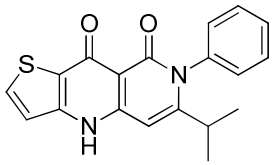
	2-ciclohexil-5-metil-3-(tiofen-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona*
	2-ciclohexil-3-(furan-2-il)-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona*
	2-cicloheptil-5-metil-3-(tiofen-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona*
	2-cicloheptil-3-(furan-2-il)-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona*

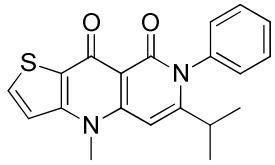
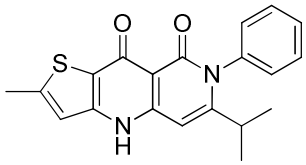
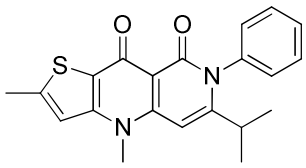
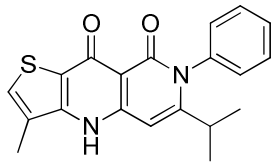
*: Compuestos que se pueden hacer de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 y 2.1

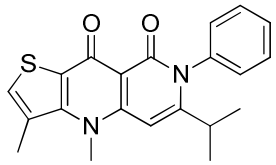
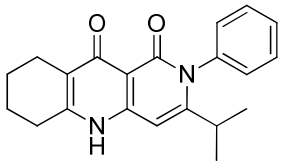
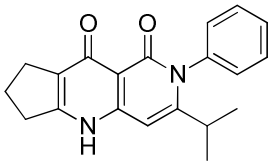
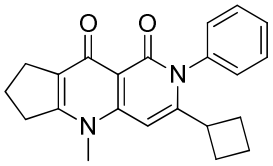
Los siguientes ejemplos se hicieron de una manera análoga a los Ejemplos 1.1 a 1.4.

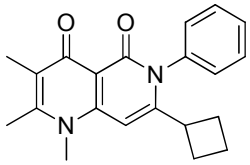
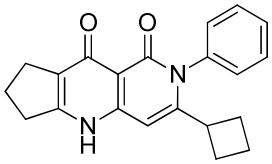
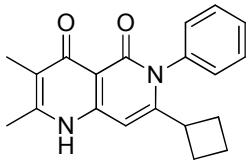
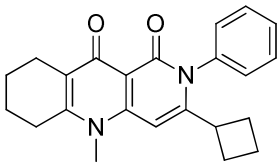
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.5		8-fluoro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.67	349.1
1.6		8-fluoro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.59	363.2
1.7		8-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.61	365.1
1.8		8-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-	0.61	379.1

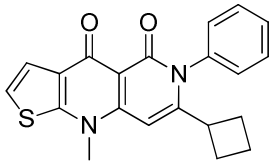
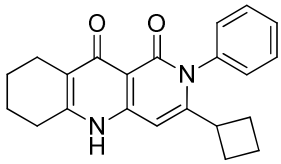
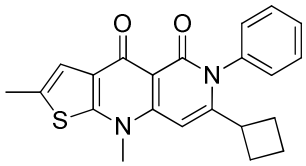
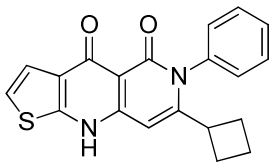
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
		1,10(2H,5H)-diona		
1.9		3-isopropil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.60	345.2
1.10		3-isopropil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.60	359.2
1.11		9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona	0.59	357.2
1.12		7-isopropil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.67	337.2

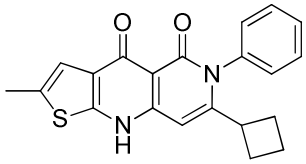
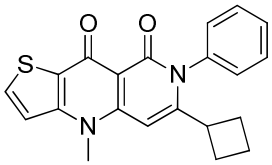
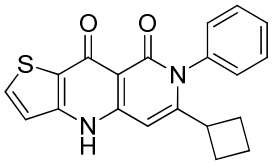
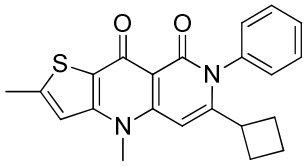
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.13		7-isopropil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.56	351.1
1.14		7-isopropil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.68	351.2
1.15		7-isopropil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.56	365.1
1.16		6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.59	337.1

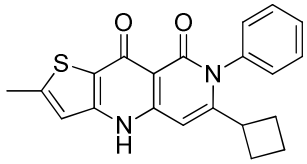
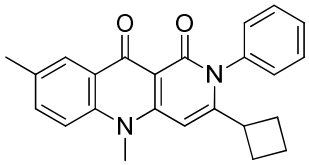
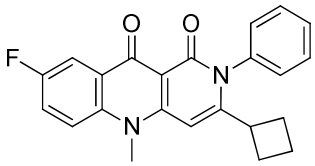
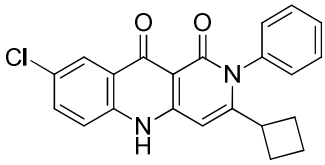
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.17		6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.56	351.1
1.18		6-isopropil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.62	351.1
1.19		6-isopropil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.57	365.1
1.20		6-isopropil-3-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.62	351.1

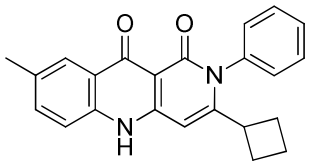
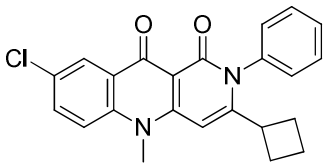
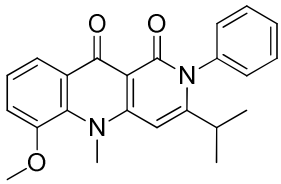
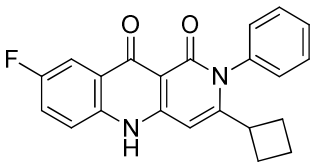
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.21		6-isopropil-3,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.57	365.2
1.22		3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.56	335.2
1.23		3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona	0.59	321.2
1.24		3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-	0.50	347.3

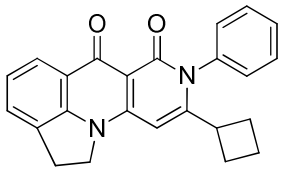
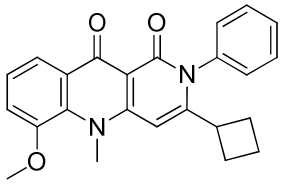
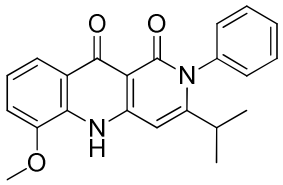
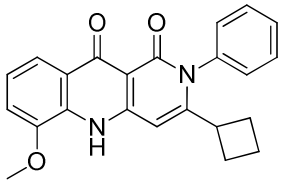
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
		diona		
1.25		7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona	0.49	335.3
1.26		3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona	0.60	333.2
1.27		7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona	0.54	321.3
1.28		3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.53	361.2

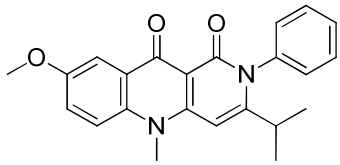
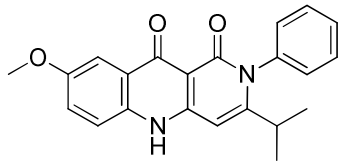
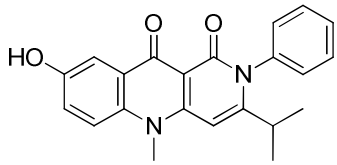
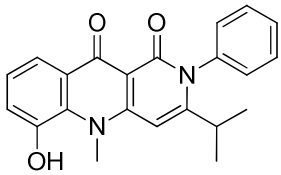
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.29		7-ciclobutil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.58	363.1
1.30		3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.56	347.2
1.31		7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.59	377.3
1.32		7-ciclobutil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.68	349.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.33		7-ciclobutil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.70	363.1
1.34		6-ciclobutil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.58	363.4
1.35		6-ciclobutil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.61	349.1
1.36		6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.59	377.2

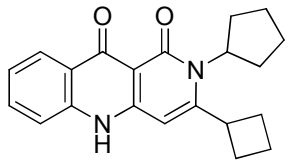
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.37		6-ciclobutil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona	0.62	363.1
1.38		3-ciclobutil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.62	371.3
1.39		3-ciclobutil-8-fluoro-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.60	375.2
1.40		8-cloro-3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.63	377.1

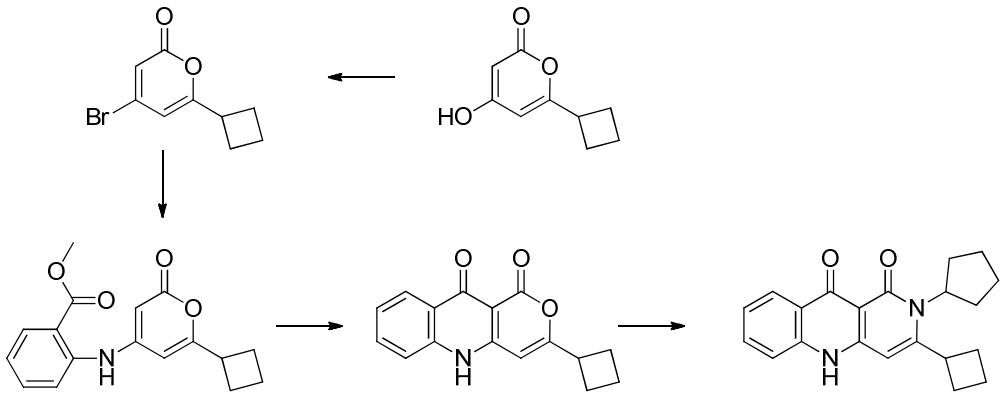
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.41		3-ciclobutil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.62	357.2
1.42		8-cloro-3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.63	391.2
1.43		3-isopropil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.61	375.2
1.44		3-ciclobutil-8-fluoro-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.62	361.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.45		9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona	0.63	369.1
1.46		3-ciclobutil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.66	387.1
1.47		3-isopropil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.61	361.2
1.48		3-ciclobutil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.64	373.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
1.49		3-isopropil-8-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.63	375.2
1.50		3-isopropil-8-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.63	361.1
1.51		8-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.61	361.1
1.52		6-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.63	361.1

Ejemplo 2.1: 3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona





a) 4-bromo-6-ciclobutil-2H-piran-2-ona

A 400 miligramos (2.4 milimoles) de 6-ciclobutil-4-hidroxi-2H-piran-2-ona (preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.1 b), 854 miligramos (2.7 milimoles) de bromuro de tetrabutil-amonio, y 752 miligramos (5.3 milimoles) de pentóxido de difósforo, se les agregaron 8 mililitros de tolueno, y la mezcla se calentó a 110°C con agitación vigorosa. A temperatura ambiente, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con 4 mililitros de tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con 15 mililitros de una solución acuosa de bicarbonato de potasio al 20 por ciento (peso/volumen) y 15 mililitros de salmuera, las fases acuosas se

extrajeron con 5 mililitros de tolueno, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron, para proporcionar 507 miligramos (2.2 milimoles, 92 por ciento) de la 4-bromo-6-ciclobutil-2H-piran-2-ona como un aceite color rojo.

b) 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-piran-4-il)-amino)-benzoato de metilo

Bajo argón, se suspendieron 494 miligramos (2.2 milimoles) de 4-bromo-6-ciclobutil-2H-piran-2-ona y 1,054 miligramos (3.2 milimoles) de carbonato de cesio, en 8 mililitros de tolueno, y subsiguientemente se agregaron 363 microlitros (424 miligramos, 2.8 milimoles) de 2-amino-benzoato de metilo, 16 miligramos (0.026 milimoles) de rac-BINAP, y 12 miligramos (0.013 milimoles) de $Pd_2(dba)_3$. La mezcla se calentó a 110°C durante 23 horas. A temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Hyflo, y el filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice con ciclohexano/terbutil-metil-éter (TBME) como eluyente. Las fracciones objetivo se combinaron y se evaporaron, para proporcionar 458 miligramos (1.5 milimoles, 71 por ciento) del 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-piran-4-il)-amino)-benzoato de metilo como un sólido amarillo.

c) 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona

A 0.4 gramos (1.4 milimoles) de 2-((6-ciclobutil-2-oxo-2H-piran-4-il)-amino)-benzoato de metilo, se les agregaron 5 gramos (1.4 milimoles) de poli-ácido fosfórico, y se calentaron a 130°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se hidrolizó con 20 mililitros de

agua sin exceder la temperatura ambiente, se diluyó con 40 mililitros de agua, y se neutralizó a un pH de 7 a 8 mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de potasio sólido. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó, para proporcionar 360 miligramos (1.4 milimoles, 98 por ciento) de la 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona como un sólido grisáceo.

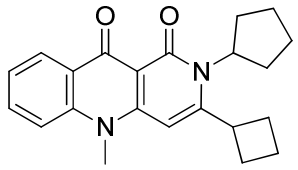
d) 3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

A 329 miligramos (1.23 milimoles) de 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona en 6.2 mililitros de trifluoro-etanol, se les agregaron 850 microlitros (13.7 milimoles) de ciclopentil-amina y 141 microlitros (5.5 milimoles) de ácido acético, y se calentaron a 90°C durante 7 horas. La mezcla se evaporó, el residuo se mezcló dos veces con 4 mililitros de etil-éter, y se filtró, se lavó dos veces con 7.5 mililitros de isopropanol / dietil-éter, 3:2 (volumen/volumen), con 7 mililitros de dietil-éter, y ocho veces completamente con agua. El sólido restante se secó, para proporcionar 373 miligramos (1.1 milimoles, 91 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 335.1; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.66;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.58 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.43 (p, 1H), 3.71 (p, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.89 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.41 (m, 2H)

Ejemplo 2.2: 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

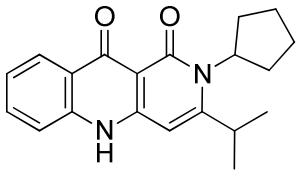


Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1.2, empezando con 129 miligramos (0.38 milimoles) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 2.1), para proporcionar 121 miligramos (0.35 milimoles, 90 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 349.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.70;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.49 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m,2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.48 (m, 2H).

Ejemplo 2.3: 2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

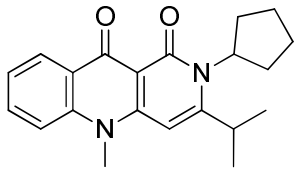


Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.1 a) a d), utilizando 243 miligramos (0.95 milimoles) de 3-isopropil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona, para proporcionar 220 miligramos (0.68 milimoles, 72 por ciento) de la 2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido blanco.

ESI-MS $[M+H]^+$ 323.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.64.

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.55 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.74 (p, 1H), 3.24 (hepteto, J = 6.5 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.28 (m, J = 6.5 Hz, 6H)

Ejemplo 2.4: 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



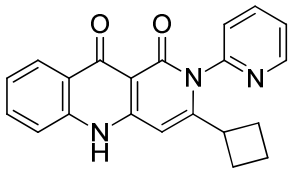
Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.2, utilizando 33 miligramos (0.1 milimoles) de la 2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona para proporcionar 26 miligramos (0.08 milimoles, 76 por ciento) de la 2-ciclopentil-3-isopropil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 337.1; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.64;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, 1H), 7.77

(dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.35 (dt, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (hepteto, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.34 (m, J = 6.7 Hz, 6H)

Ejemplo 2.5 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

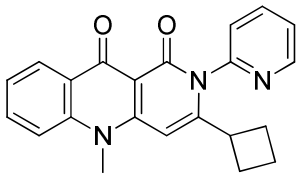


Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.1, haciendo reaccionar 219 miligramos (0.82 milimoles) de 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona y 769 miligramos (8.2 milimoles) de 2-amino-piridina sin solvente a 170°C durante 17 horas, para proporcionar 209 miligramos (0.61 milimoles, 75 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido castaño.

ESI-MS $[M+H]^+$ 344.3; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.57;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.82 (s, 1H), 8.68 – 8.58 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.01 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (dt, 1H), 7.53 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.22 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.14 – 1.41 (m, 6H).

Ejemplo 2.6 3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

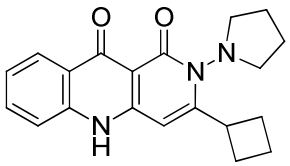


Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.2, haciendo reaccionar 100 miligramos (0.29 milimoles) de 3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona para proporcionar 68 miligramos (0.19 milimoles, 66 por ciento) de la 3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona.

ESI-MS $[M+H]^+$: 358.1; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.57;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.64 (dd, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.55 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (dt, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.78 – 1.47 (m, 4H).

Ejemplo 2.7 3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



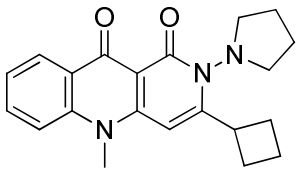
Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.1, utilizando 247 miligramos (0.92 milimoles) de 3-ciclobutil-1H-pirano-[4,3-b]-quinolina-1,10(5H)-diona y 588 miligramos (3.7 milimoles) de 1-amino-pirrolidina en 5 mililitros de DMA a 170°C durante 12 horas,

para proporcionar 255 miligramos (0.76 milimoles, 82 por ciento) de la 3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H, 5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 336.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.67

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 11.67 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dt, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 2H), 3.07 (q, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.37 – 1.73 (m, 10H).

Ejemplo 2.8: 3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

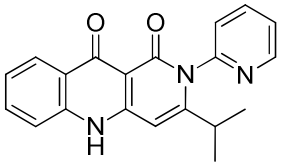
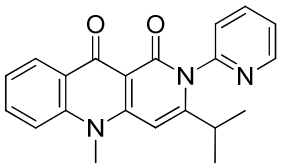
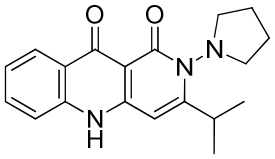
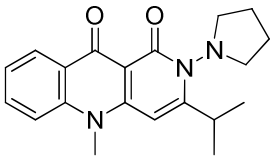


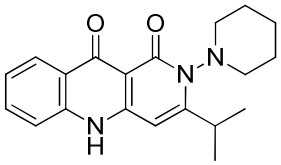
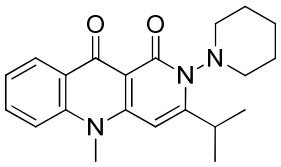
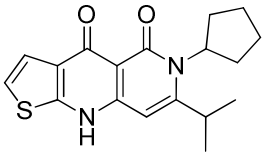
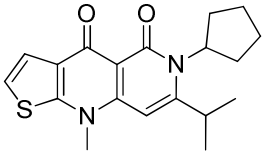
Preparación de acuerdo con el Ejemplo 2.2, haciendo reaccionar 124 miligramos (0.37 milimoles) de 3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona para proporcionar 72.3 miligramos (0.19 milimoles, 52 por ciento) de la 3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona.

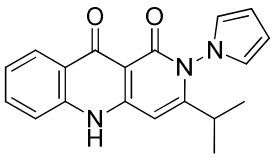
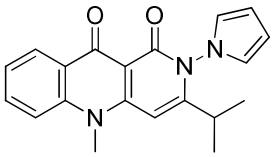
ESI-MS $[M+H]^+$ 350.1; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.67.

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.20 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, 1H), 7.37 (dt, J = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 – 1.74 (m, 10H).

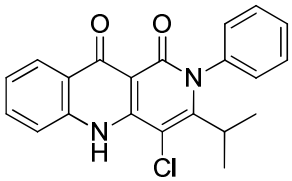
Los siguientes ejemplos se hicieron de una manera análoga a los Ejemplos 2.1 a 2.8.

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
2.9		3-isopropil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.56	332.1
2.10		3-isopropil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.56	346.1
2.11		3-isopropil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.66	324.1
2.12		3-isopropil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.66	338.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
2.13		3-isopropil-2-(piperidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.73	338.2
2.14		3-isopropil-5-metil-2-(piperidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.67	352.2
2.15		6-ciclopentil-7-isopropil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.76	329.1
2.16		6-ciclopentil-7-isopropil-9-metil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona	0.59	343.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], met. A	$[M+H]^+$
2.17		3-isopropil-2-(1H-pirrol-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.60	320.1
2.18		3-isopropil-5-metil-2-(1H-pirrol-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona	0.59	334.1

Ejemplo 3.1: 4-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



A una suspensión de 50 miligramos (0.15 milimoles) de 3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.3), y 1 miligramo (7.6 micromoles) de tricloruro de aluminio en 1 mililitro de piridina y 0.43 mililitros de ácido acético, se le agregaron 20 miligramos (0.15 milimoles) de 1-cloro-pirrolidina-

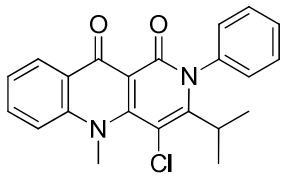
2,5-diona en porciones durante 5 minutos, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 3 mililitros de agua, y se agitó durante una hora. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 40 miligramos (0.1 milimoles, 69 por ciento) de la 4-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un polvo amarillo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 365.0; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.64;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 10.90 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 2.81 (bs, 1H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo 3.2: 4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona

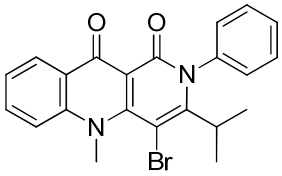


El compuesto se preparó empezando a partir de 100 miligramos (0.29 milimoles) de 3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.4), bajo las condiciones de reacción descritas, por ejemplo, 3.1, para proporcionar 20 miligramos (53 micromoles, 18 por ciento) de la 4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 379.2; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.66;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.81 (bs, 1H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo 3.3: 4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona



El compuesto se preparó empezando a partir de 1.0 gramos (2.9 milimoles) de 3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona (Ejemplo 1.4), bajo las condiciones de reacción descritas, por ejemplo, 3.1, utilizando 1.03 gramos (5.8 milimoles) de 1-bromo-pirrolidina-2,5-diona, 20 miligramos (0.15 milimoles) de tricloruro de aluminio, y mililitros de ácido acético en 20 mililitros de piridina, para proporcionar 1.05 gramos (2.35 milimoles, 81 por ciento) de la 4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona como un sólido grisáceo.

ESI-MS $[M+H]^+$ 423.1; LCMS Rt [minutos], met. A: 0.67;

^{1}H-RMN (400 MHz, d_6-DMSO): δ (ppm) = 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 3H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.93 (bs, 1H), 1.30 (bd, J = 7.5 Hz, 6H).

Pruebas Biológicas

Prueba *in vitro*: Ensayo de CFTR-Y122X

Se examinó la actividad de los compuestos de la presente invención en líneas celulares Hek293 isogénicas reporteras dobles recombinantes ("ensayo de CFTR-Y122X"). Las construcciones reporteras diseñadas contenían el estiramiento de secuencia de 18 pares de bases correspondiente a una mutación común de Y122X PTC en los pacientes mutantes de CFTR clase I (véase Sermet-Gaudelus, BMC Medicine, 2007, 5(5)). En lugar de una tirosina (Y) en la posición 122 de la proteína CFTR, un codón de paro de TGA interrumpe el marco de lectura abierta (Y122X) de el ARNm correspondiente. Este codón de paro de TGA triplete (seguido por la base de pirimidina citosina) permite la lectura de traducción mediada por amino-glucósido, la cual sirvió como un control positivo para el rastreo de alta producción. Se utilizó una variante del codón de paro de TAA correspondiente y una construcción no mutada de tipo silvestre para la confirmación y el contra-rastreo. La secuencia de CFTR se emparedó entre un reportero de eGFP, y una secuencia de marca myc triple fusionada con un reportero de Renilla de longitud completa. Todas las secuencias, incluyendo un intrón que contenía una pre-eGFP posicionada (intrón de b-globina) se clonaron dentro del marco. Las construcciones de expresión correspondientes se expresaron establemente en la célula huésped HEK-R4 isogénica (Invitrogen Incorp.), y se seleccionaron por su resistencia a la blasticidina. La integración isogénica de la construcción minimiza los

efectos de la dosis del gen y mejora la reproducibilidad del ensayo. Se seleccionaron los clones derivados de la única célula establemente integrada, y se caracterizaron para la lectura mediada por amino-glucósido. Se buscó un clon con características de crecimiento óptimas y una fuerte respuesta (EC_{50} de 1.6 mM) a la paromomicina, para el desarrollo del ensayo de HTS. La lectura de Y122X acumula una proteína de fusión localizada intracelularmente de un tamaño de 65.5 kDa, como fue controlado mediante el análisis Western blot y la inmunofluorescencia utilizando un anticuerpo anti-Renilla. La mutación pre-PTC reportera de eGFP sirve como un control visual para la estabilidad genética de los clones de rastreo, y minimiza la degradación de proteína de pequeñas cantidades de la proteína de fusión. En el ensayo, la concentración del compuesto fue de 10 μM. En un formato miniaturizado de 1,536 pozos, se dosificaron 2,000 células en 4 microlitros/pozo, y se incubaron durante 24 horas a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento. Se colocaron 40 nanolitros de los compuestos sobre las células en los pozos de control que contenían 1 microlitro de Paramomicina, y una concentración final de 14.4 mM. Los compuestos se incubaron durante 24 horas. Se agregó el sustrato Renilla Glo (2.5 microlitros), y las placas se centrifugaron y se procesaron para la medición de la luminiscencia utilizando diferentes lectores. El cálculo de la actividad se hizo utilizando la ecuación: A1 (%) = 100*(S-NC) / (AC-NC), en donde AC, NC y S corresponden a los controles activos (inyección de regulador de estimulación = 100 por ciento de estimulación), los

controles neutros (inyección del regulador Iloprost EC10), y las muestras de rastreo (S). NC corresponde a una actividad del 0 por ciento, mientras que AC es una actividad del 100 por ciento (paromomicina 14 mM). Se removieron los artificios falsos positivos en el rastreo de confirmación y validación utilizando el mismo formato de ensayo, seguido por un contra-rastreo utilizando el modelo celular de la construcción de tipo silvestre respectiva (sin mutación de PTC). Los compuestos se probaron hasta una concentración del compuesto de 100 µM.

Tabla 2: Actividad *in vitro* en el ensayo de CFTR-Y122X:

La Tabla 2 representa los valores AC_{50} para la supresión de la mutación sin sentido en el ensayo de CFTR-Y122X.

Ej.	**A_{max} [%]**	**AC_{50} [µM]**
1.1	219	0.6
1.2	260	1.0
1.3	281	1.1
1.4	324	3.2
1.5	358	1.8
1.6	507	7.7
1.7	215	2.4

Ej.	A_{max} [%]	AC_{50} [µM]
1.8	307	14.8
1.9	249	1.2
1.10	409	7.3
1.11	276	4.0
1.12	248	19.0
1.13	445	8.6
1.14	35	-*
1.15	224	5.5
1.16	344	1.6
1.17	430	9.2
1.18	240	3.9
1.19	253	12.8
1.20	183	2.5
1.21	379	5.4
1.22	413	7.2

Ej.	A_{max} [%]	AC_{50} [µM]
1.23	414	5.2
1.24	157	18.4
1.25	87	16.8
1.26	229	3.3
1.27	206	3.0
1.28	257	12.8
1.29	286	0.7
1.30	324	0.7
1.31	228	0.6
1.32	247	4.2
1.33	243	19.4
1.34	263	1.0
1.35	126	0.4
1.36	177	4.1
1.37	164	1.4

Ej.	A_{max} [%]	AC_{50} [µM]
1.38	215	2.3
1.39	239	1.2
1.40	300	1.0
1.41	223	0.5
1.42	134	3.9
1.43	186	22
1.44	178	0.4
1.45	252	0.6
1.46	247	3.4
1.47	312	5.2
1.48	227	1.8
1.49	17	-*
1.50	110	16.9
1.51	144	16.5
1.52	49	21

Ej.	A_{max} [%]	AC_{50} [µM]
2.1	229	0.5
2.2	262	2.1
2.3	235	0.4
2.4	274	1.8
2.5	217	2.7
2.6	232	3.3
2.7	197	0.7
2.8	188	6.1
2.9	198	4.2
2.10	177	10.0
2.11	2026	0.9
2.12	178	1.7
2.13	265	1.8
2.14	271	1.7
2.15	124	-*

Ej.	A_{max} [%]	AC_{50} [µM]
2.16	279	1.2
2.17	237	9.0
2.18	75	17.6
3.1	211	3.2
3.2	220	17.2
3.3	122	18.8

*: no determinado.

La Tabla 2 muestra que los compuestos de la fórmula (I') muestran actividad en un ensayo funcional, indicando que promueven la lectura de traducción.

Los siguientes los compuestos de la fórmula (I') se probaron en el ensayo de CFTR-Y122X anteriormente descrito, en los intervalos de dosis anteriores, y se vio que la supresión alcanzó solamente menos del 5 por ciento de la actividad de referencia de la paromomicina:

7-isopropil-3-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-3,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-

4,5(6H,9H)-diona.

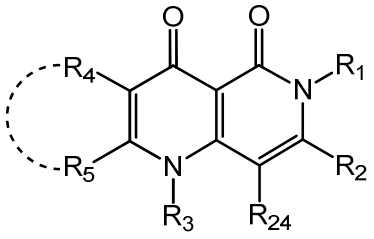
En una modalidad de la invención, el compuesto de la invención no es:

7-isopropil-3-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona

7-isopropil-3,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I')

en donde:

a) R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

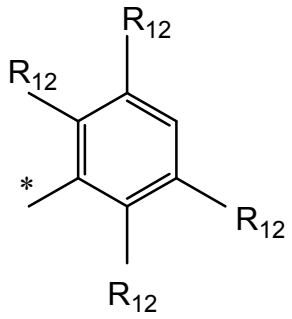
o R_2 es $–X_1-R_8$; $–X_1-$ es -O-, -S- o $–N(R_9)-$; R_9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_8 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{10};

o R_2 es un sistema de anillo aromático monocíclico

de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11};

o

b) R_1 es:



en donde el anillo de fenilo se une por medio del enlace marcado con un asterisco;

cada R_{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-

amino; o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

o

c) R_1 es un anillo seleccionado a partir de pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo o piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual

puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es $–X_2-R_{14}$; $–X_2-$ es -O-, -S- o $–N(R_{15})-$; R_{15} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{16};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17};

R_3 es hidrógeno o $–CH_2R_{18}$;

R_{18} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o amino-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

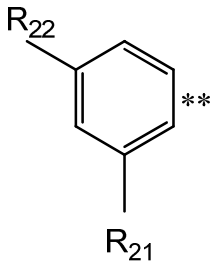
R_4 y R_5 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

o

R_4 y R_5 junto con el enlace con el que están unidos, forman un anillo que se selecciona a partir de:

- un anillo carbocíclico no aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{19};

- un anillo de tiofeno, el cual puede estar sustituido una vez por R_{20};



- , el cual se fusiona al resto de la molécula por medio del enlace marcado con dos asteriscos;

R_{19} y R_{20} se seleccionan independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_{21} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde este sistema de anillo se puede unir directamente o por medio de un

alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{23};

o

R_3 y R_{21} tomados juntos son $–CH_2-CH_2-$;

R_{22} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a

4 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

o dos R_6, R_{11}, R_{17} y R_{23} en el mismo átomo de carbono del anillo junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R_7, R_{10}, R_{13} y R_{16} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, o di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente o por medio de un alquileno de 1 a 2 átomos de

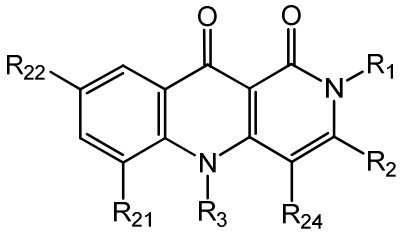
carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono son juntos oxo;

o dos R_7, R_{10}, R_{13} o R_{16} en el mismo átomo de carbono junto con ese átomo de carbono, forman un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

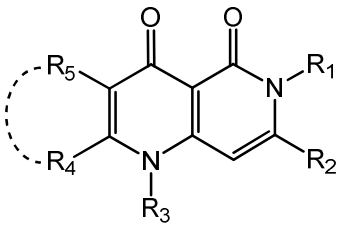
R_{24} es hidrógeno o halógeno.

2. Un compuesto de la fórmula (Ia'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:



(Ia').

3. Un compuesto de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:



(Ib).

4. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde:

R_1 es fenilo;

R_{12} por cada presentación es hidrógeno;

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17}.

5. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde:

R_1 es un anillo seleccionado a partir de pirazolilo, tiofenilo o piridin-2-ilo, cuyo anillo puede estar sustituido por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{13};

o R_2 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de tres a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a

partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{17}.

6. Un compuesto de la fórmula (I'), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde:

R_1 es un sistema de anillo no aromático monocíclico de cinco a siete miembros saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6;

y

R_2 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7;

o R_2 es un sistema de anillo aromático monocíclico de tres a siete miembros o no aromático saturado o insaturado, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_{11}.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, el cual se selecciona a partir de:

3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-fluoro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-fluoro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

9-isopropil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona;

7-isopropil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-

4,5(6H,9H)-diona;

7-isopropil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

6-isopropil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-3-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-isopropil-3,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-1,2,3-trimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona;

3-ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta-[b][1,6]-naftiridina-1,9(2H)-diona;

7-ciclobutil-2,3-dimetil-6-fenil-1,6-naftiridina-4,5(1H,6H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

7-ciclobutil-9-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

3-ciclobutil-2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

7-ciclobutil-2,9-dimetil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

7-ciclobutil-2-metil-6-fenil-tieno-[2,3-b][1,6]-naftiridina-4,5(6H,9H)-diona;

6-ciclobutil-4-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2,4-dimetil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

6-ciclobutil-2-metil-7-fenil-tieno-[3,2-b][1,6]-naftiridina-8,9(4H,7H)-diona;

3-ciclobutil-5,8-dimetil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-fluoro-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-

naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-ciclobutil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-cloro-3-ciclobutil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-8-fluoro-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

9-ciclobutil-8-fenil-1H-indolo[1,7-ab][1,6]-naftiridina-6,7(2H,8H)-diona;

3-ciclobutil-6-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metoxi-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-isopropil-8-metoxi-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

8-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

6-hidroxi-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-ciclopentil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

2-ciclopentil-3-isopropil-5-metil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(piridin-2-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

3-ciclobutil-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona;

4-cloro-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona; y

4-bromo-3-isopropil-5-metil-2-fenil-benzo-[b][1,6]-naftiridina-1,10(2H,5H)-diona.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

9. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad causada por una mutación sin sentido.

12. Un método para suprimir el efecto de las mutaciones sin sentido en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

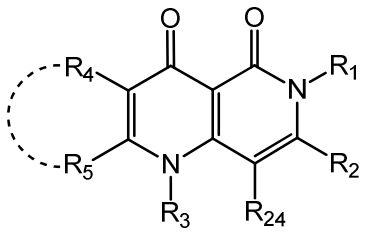
13. Un método para el tratamiento de una enfermedad causada por mutaciones sin sentido en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en una

forma de sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad se selecciona a partir de hemofilia A, hemofilia B, fibrosis quística, mucopolisacaridosis I, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, cáncer causado por pérdida de APC y cáncer causado por pérdida de p53.

RESUMEN

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I'):



(I')

o a una sal del mismo, en donde los sustituyentes son como se definen en la memoria descriptiva; a su preparación, a su uso como un medicamento, y a los medicamentos que lo comprenden.

* * * * *