



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 016 407**

⑫ Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 491/056	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/473	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/4741	(2006.01)
C07D 219/10	(2006.01)	A61K 31/4375	(2006.01)
C07D 221/06	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 471/08	(2006.01)		
C07D 491/044	(2006.01)		

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2018 PCT/US2018/046541**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019 WO19036377**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2018 E 18762967 (0)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3668863**

④ Título: **Compuestos tricíclicos como inhibidores de histona metiltransferasa**

⑩ Prioridad:

**15.08.2017 US 201762545936 P
31.07.2018 US 201862712864 P**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2025

⑬ Titular/es:

**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
181 Oyster Point Blvd.
South San Francisco, CA 94080, US**

⑭ Inventor/es:

**LI, ZHE;
YU, MING;
XU, QING y
ZANCANELLA, MANUEL**

⑮ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 3 016 407 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos como inhibidores de histona metiltransferasa

Campo de la descripción

5 La presente descripción proporciona ciertos compuestos tricíclicos que son inhibidores de las histonas metiltransferasas G9a y/o GLP, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de G9a y/o GLP, tales como cánceres y hemoglobinopatías (por ejemplo, beta-talasemia y anemia falciforme). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procesos para preparar dichos compuestos

Antecedentes

10 La modificación de la cromatina desempeña un papel esencial en la regulación de la transcripción. Estas modificaciones, que incluyen metilación del ADN, acetilación de histonas y metilación de histonas, son importantes en diversos procesos biológicos, que incluyen producción de proteínas y diferenciación celular, y están surgiendo como atractivas dianas farmacológicas en varias enfermedades humanas. Dos enzimas particulares asociadas a la metilación de histonas son G9a y GLP, también conocidas como EHMT2 y EHMT1 (histona-lisina N-metiltransferasa eucomática 2 y 1). G9a y GLP son las enzimas principales para la mono- y dimetilación en Lys 9 de la histona H₃ (H₃K9me1 y H₃K9me2), y existen predominantemente como un complejo heteromérico G9a-GLP que parece ser una metiltransferasa H₃K9 funcional *in vivo*. Estructuralmente, tanto G9a como GLP se componen de un dominio SET catalítico, un dominio que contiene repeticiones de anquirina (implicadas en las interacciones proteína-proteína) y señales de localización nuclear en la región N-terminal. El dominio SET es responsable de la adición de grupos metilo en H₃, mientras que se ha observado que las repeticiones de anquirina representan regiones de unión de mono y dimetil lisina- Por lo tanto, el complejo G9a-GLP no solo es capaz de metilar las colas de las histonas, sino también de reconocer esta modificación, y puede funcionar como armazón para el reclutamiento de otras moléculas diana en la cromatina. Ver, *Genes Dev.* 2011; 25(8):781-8 and Shankar et al., *Epigenetics*. 2013; 8(1): 16-22.

25 Muchos estudios han informado de que G9a y GLP desempeñan funciones críticas en diversos procesos biológicos. Varios informes han destacado su relación con diversos tipos de cáncer. Ver Cascielle et al., *Front. Immunol.* 2015; 6:487. Está regulado por aumento en el carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica aguda de células B y cánceres de pulmón. Además, la expresión elevada de G9a en el cáncer de pulmón agresivo se correlaciona con un mal pronóstico, mientras que su inactivación en células de cáncer de pulmón altamente invasivas suprimió la metástasis en un modelo de ratón *in vivo*. En células de cáncer de próstata (PC3), la inactivación de G9a provocó cambios 30 morfológicos significativos e inhibió el crecimiento celular. Ver Liu et al., *J Med. Chem.* 2013; 56(21):8931-42 y Sweis et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2014;5(2):205-9. Se ha demostrado que la pérdida de G9a altera la reparación de daños en el ADN y aumenta la sensibilidad de las células cancerosas a la radiación y a los agentes quimioterapéuticos. Ver Yang et al., *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, 2017, doi: 10.1073/pnas.1700694114

35 Curiosamente, estudios recientes también han demostrado que la inhibición de G9a y GLP por supresión genética o intervención farmacológica aumentó la expresión génica de hemoglobina fetal (HbF) en células eritroides. Ver Krivega et al., *Blood*, 2015;126(5):665-72 y Renneville et al., *Blood* 2015; 126(16): 1930-9. La inducción del gen de la globina fetal sería potencialmente beneficiosa desde el punto de vista terapéutico para la enfermedad de las hemoglobinopatías, incluida la beta-talasemia, en la que la producción de β- globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, está alterada. Del mismo modo, la inducción de HbF sería potencialmente beneficiosa al diluir la 40 concentración de moléculas de hemoglobina S (HbS), de este modo se reduce la polimerización de HbS. Ver Sankaran et al., *Coid Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(1):a011643. Además, los inhibidores de G9a o GLP pueden potenciar otras terapias utilizadas clínicamente, tales como la hidroxiurea o los inhibidores de HDAC. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, mediante el aumento de la expresión del gen de la γ-globina a través de diferentes mecanismos. Ver Charache et al., *Blood*, 1992; 79(10):2555-65.

45 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 1830-1838, describe acridin-9-il-fenilaminas funcionalizadas que se dice que son capaces de proteger las células neuronales HT22 de la muerte celular inducida por glutamato mediante la reducción de los niveles intracelulares de especies de radicales libres.

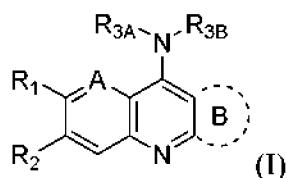
Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 3025-3035 describe quinacrina y análogos de quinacrina y su uso como inhibidores de la autofagia lisomotrópica.

50 El documento US-2015/0274660 describe compuestos y composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento del cáncer, la inflamación y las enfermedades autoinmunes mediante la inhibición de la histona metiltransferasa G9a.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar pequeñas moléculas que sean capaces de inhibir la actividad de G9a y/o GLP. Los compuestos de la presente descripción satisfacen ésta y otras necesidades relacionadas.

Síntesis

En un aspecto se proporciona una compuesto de Fórmula (I):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ es alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R_A, que es deuterio); y R₂ se selecciona de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi), cicloalcoxi, cianoalcoxi, alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R_A, seleccionados de modo independiente de deuterio, hidroxi, alcoxi e (hidroxi)alcoxi), haloalcoxi y aminosulfonilo (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo);

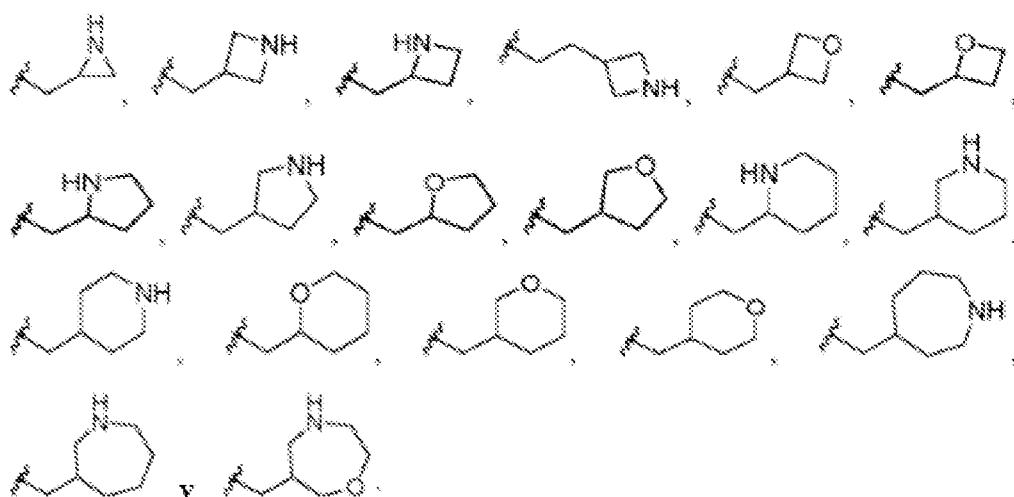
10

A es CH o N;

R_{3A} es

(a) heterociclico;

(b) heterociclolalquilo, dicho heterociclolalquilo se selecciona de:



15

(c) espiroheterocicloamino (opcionalmente sustituido con uno o más R_B, seleccionados de modo independiente de alquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_D, seleccionados de modo independiente de halógeno and alquilo) y aloxicarbonilo);

20 (d) cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_C, seleccionados de modo independiente de amino y alquilamino);

(e) heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con alquilo); o

(f) alquilo (opcionalmente sustituido con alquilamino), en el que dicho alquilo es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (cadena lineal), hexilo (cadena lineal o ramificada), heptilo u octilo ramificado (cadena lineal o ramificada);

25 en el que los anillos heterociclico de (a) y (b) están opcionalmente sustituidos de modo independiente con uno o más R_E, seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de

halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi);

- 5 R_{3B} es hidrógeno, alquilo o $-(C=O)NH_2$;



El anillo B es $\text{N}^*-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^*$, en el que los asteriscos indican los puntos de unión al anillo piridinilo de Fórmula (I);

m y n son de modo independiente 1, 2, 3 o 4, en el que la suma de m + n es 2, 3, 4 o 5;

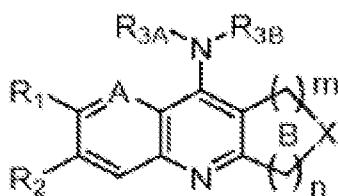
X es $CR_4A R_4B$, NR_4C u O;

- 10 R_{4A} , R_{4B} y R_{4C} son de modo independiente hidrógeno o alquilo;

cada R_5 es de modo independiente alquilo; y

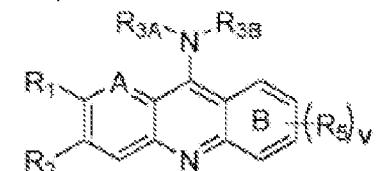
v es 0, 1, 2, 3 o 4.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los



compuestos de Fórmula (I-1)

compuestos de Fórmula (I-2)



15

, y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En un segundo aspecto, esta descripción se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de las sus formas de realización descriptas en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 En un tercer aspecto, esta descripción se dirige a un compuesto para usar en un método de tratamiento de una enfermedad tratable mediante la inhibición de G9a y/o GLP en un sujeto que necesita tal tratamiento, el método que incluye la administración al sujeto que lo necesita, un compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de las sus formas de realización descriptas en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a composición farmacéutica que comprende a compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de las sus formas de realización descriptas en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente efectiva, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la enfermedad puede ser una hemoglobinopatía, tal como la betatalasemia y anemia falciforme. Ver Krivega et al., *Blood* 2015; 126(5):665-72 y Renneville et al., *Blood*, 2015; 126(16): 1930-9. En una segunda realización, la enfermedad puede ser un cáncer o tumor, por ejemplo, un cáncer o tumor donde se puede sobreexpresar G9a o GLP. Ejemplos de tales cánceres y tumores incluyen, pero no se limitan a: cáncer colorrectal, cáncer de osteosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia mieloide aguda (AML); carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos); linfoma relacionado con el sida (linfoma); linfoma primario del SNC; cáncer anal; tumores carcinoides gastrointestinales; astrocitomas; tumor teratoide/rabdoide atípico; carcinoma basocelular de piel; cáncer de vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer óseo (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); tumores cerebrales; cáncer de mama; tumores bronquiales-linfoma de Burkitt; tumores cardíacos; tumores embrionarios (cáncer cerebral); tumor de células germinales (cáncer

cerebral); linfoma primario del SNC; cáncer de cuello uterino; colangiocarcinoma; cordoma; leucemia linfocítica crónica (CLL); leucemia mielógena crónica (CML); neoplasias mieloproliferativas crónicas; cáncer colorrectal; craneofaringioma (cáncer cerebral); linfoma cutáneo de células T; carcinoma ductal in situ (DCIS); cáncer de endometrio (cáncer uterino); ependimoma (cáncer cerebral); cáncer de esófago; estesioneuroblastoma; sarcoma de 5 Ewing (cáncer óseo); tumor extracraneal de células germinales; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de ojo; melanoma intraocular; retinoblastoma; cáncer de trompas de Falopio; histiocitoma fibroso óseo; cáncer de vesícula biliar; tumores del estroma gastrointestinal (GIST) (sarcoma de tejidos blandos); tumores de células germinales del SNC (cáncer cerebral); tumores extracraneales de células germinales; tumores extragonadales de células germinales; tumores ováricos de células germinales; cáncer testicular; enfermedad trofoblástica gestacional; leucemia de células 10 pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado); histiocitosis de células de Langerhans; linfoma de Hodgkin; cáncer hipofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); melanoma intraocular; tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos; cáncer de riñón (células renales); histiocitosis de células de Langerhans; cáncer laríngeo (cáncer de cabeza y cuello); leucemia; cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); linfoma; cáncer de mama masculino; melanoma; 15 carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); mesotelioma, mesotelioma maligno; cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); carcinoma del tracto medio con afectación del gen NUT; cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), síndromes de neoplasia endocrina múltiple; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; micosis fungoide (linfoma); síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas; leucemia mielógena crónica (CML); neoplasias mieloproliferativas crónicas; 20 cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello); cáncer nasofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); cáncer nasofaríngeo-neuroblastoma; linfoma no Hodgkin; cáncer oral; cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); cáncer de ovario; cáncer de páncreas; papilomatosis; paraganglioma; cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); cáncer de paratiroides; cáncer de pene; cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); feocromocitoma; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma 25 múltiple; blastema pleuropulmonar; cáncer de embarazo y mama; linfoma primario del SNC; cáncer peritoneal primario; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer recurrente; rabdomiosarcoma (sarcoma de tejidos blandos); cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); tumores de glándulas salivales; tumores vasculares (sarcoma de tejidos blandos); sarcoma uterino; síndrome de Sézary (linfoma); cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos; carcinoma de células escamosas de la piel; cáncer de piel; cáncer escamoso de cuello con tumor primario 30 oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); linfoma cutáneo de células T; linfoma (micosis fungoide y síndrome de Sézary); cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); cáncer nasofaríngeo; cáncer orofaríngeo; cáncer hipofaríngeo; timoma y carcinoma tímico; cáncer de tiroides; cáncer de uretra; cáncer de vagina; tumores vasculares (sarcoma de tejidos blandos); cáncer de vulva; síndrome mielodisplásico (MDS); y tumor de Wilms. Por lo tanto, los 35 términos "célula cancerosa", "célula de cáncer" o "célula tumoral", tal como se proporcionan en el presente documento, incluyen una célula afectada por cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente o relacionadas con ellas. Ver Cascielle et al., *Front. Immunol.* 2015; 6:487, Agarwal et al., *Cancer Letters* 2016: 467 y Zhang et al., *Oncotarget* 2015, 6(5): 2917. En una segunda realización, el tratamiento de un cáncer y/o tumor comprende aumentar la supervivencia libre de tumor y/o reducir la masa tumoral y/o lentificar el crecimiento tumoral. En una tercera realización, la enfermedad puede ser un síndrome de predisposición al cáncer, tal como síndrome de Cowden. Ver You et al., 40 *Cancer Cell.* 2012; 22(1):9-20. En una cuarta realización, la enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria y/o autoinmune, tal como inflamación intestinal, artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis linfocitaria, colitis colagenosa, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollosos subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria, 45 hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica y vasculitis. Ver Antignano et al., *J Clin. Invest.* 2014 4(5): 1945-55. En una quinta realización, la enfermedad puede ser una enfermedad metabólica, tal como diabetes y/u obesidad. Ver Wang et al., *EMBO J.* 2013; 32(1):45- 59. En una sexta realización, la enfermedad puede estar relacionada con el desarrollo y la regeneración del músculo esquelético. Ver Ling et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2012; 109(3):841-6. En una séptima realización, la enfermedad puede ser una enfermedad viral, tal como HIV-1 (virus de la 50 inmunodeficiencia humana 1) y el HBV (virus de la hepatitis B). Ver Imai et al., *J. Biol. Chem.* 2010; 285(22): 16538-45 and Merkling et al., *PLoS Pathog.* 2015; 11(4). Los compuestos y composiciones descriptos en la presente se pueden administrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales que incluyen, pero sin limitación, agentes anticáncer y agentes antivirales. Ver, por ejemplo, *Front Immunol.* 2015; 6:487.

En un cuarto aspecto, esta descripción se dirige a un compuesto para usar en un método de inhibición de G9a y/o 55 GLP, el método incluye poner en contacto una célula que contiene G9a con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (o cualquiera de las sus formas de realización descriptas en la presente) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de este modo se inhibe la actividad de G9a. En algunas realizaciones, la célula sufre de una o más de las enfermedades provistas en el tercer aspecto de la presente.

Descripción detallada

Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen a efectos de la presente solicitud y tienen el siguiente significado:

- 5 "Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de uno a diez átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de tres a diez átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 2-propil (isopropilo), n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada), hexilo (cadena lineal o ramificada), heptilo (cadena lineal o ramificada) y similares.
- 10 "Alquieno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 15 "Alcoxi" significa un radical -O donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, *n*-, *iso*-, o *ter*-butoxi y similares.
- 20 "Alcoxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un o dos grupos alcoxi como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y similares.
- 25 "Alquilcarbonilo" o "Acilo" significa un radical -COR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.
- 30 "Alquilsulfonilo" significa un radical -SO₂R donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo o etilsulfonilo.
- 35 "Aloxicarbonilo" significa un radical -(C=O)O donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, ter-butoxicarbonilo y similares.
- 40 "Aloxicarbonilalquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un o dos grupos alcoxi carbonilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi carboniletilo, etoxi carboniletilo, metoxicarbonilpropilo y similares.
- 45 "Amino" significa un grupo -NH₂.
- 50 "Aminoalquilo" significa un -(alquieno)-NR'R" donde R' y R" son de modo independiente hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente.
- 55 "Aminosulfonilo" significa un grupo "-SO₂NH₂".
- 60 "Alquilamino" significa un radical -NR'R" donde R' y R" son de modo independiente hidrógeno o alquilo como se definió anteriormente, y al menos uno de R' y R" es alquilo.
- 65 "Aminocarbonilo" significa un grupo -(C=O)-NH₂, donde uno o cada uno de los hidrógenos en el -NH₂ se puede reemplazar de modo independiente con un grupo alquilo, como se definió anteriormente.
- 70 "Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo por ejemplo, fenilo o naftilo.
- 75 "Aralquilo" significa un radical -(alquieno)-R donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.
- 80 "Ariloxi" significa un radical -O donde R es arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, fenoxi, naftiloxi y similares.
- 85 "Ciano" significa un grupo -CN.
- 90 "Cianoalquilo" significa un grupo alquilo como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos ciano, por ejemplo, cianometilo, cianoetilo, 2-cianopropilo, 2,3-dicianobutilo y similares.
- 95 "Cianoalcoxi" significa un radical -OR donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, *n*-, *iso*-, o *ter*-butoxi y similares, donde R está sustituido con un grupo ciano. Por ejemplo, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 2-cianopropoxi y similares.
- Cicloalquilo" significa un radical hidrocarbonado monocíclico monovalente saturado de tres a diez átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado bicíclico monovalente saturado de cinco a diez átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos de forma fusionada, en puente o espiro. Como se usa en la presente, el término "fusionado" se refiere a dos anillos que tienen dos átomos

y un enlace en común. Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo con puente" se refiere a compuestos en los que el cicloalquilo contiene un enlace de uno o más átomos que conectan átomos no adyacentes. Como se usa en la presente, el término "espiro" se refiere a dos anillos que tienen un átomo en común y los dos anillos no están unidos por un puente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, decalinilo, norbornanilo, decahidronaftalenilo, dodecahidro-1H-fenalenilo, adamantilo, biciclo[3.3.0]octanilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.4]nonanilo, espiro[3.6]decanilo, espiro[4.5]decanilo y similares.

"Cicloalcoxi" significa un radical -O donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, que forma un 10 ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, ciclooctoxi y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, 15 ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.

"Cicloalquenilo" significa un radical hidrocarbonado cíclico de tres a diez átomos de carbono que contiene un doble enlace, a menos que se indique de otro modo, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

"Carboxialquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un grupo carboxi (-COOH).

"Alcoxi deuterado" significa un radical alcoxi como se definió anteriormente, donde uno o más átomos de hidrógeno (hasta el número total de átomos de hidrógeno en el grupo alcoxi) se reemplazan con deuterio, por ejemplo, -OCHD₂, 20 -OCD₃, -OCH₂CD₃, -OCD₂CD₃ y similares.

"Alquilo deuterado" significa un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un, dos o tres átomos de deuterio.

"Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

"Haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, tal como uno a cinco átomos de halógeno, tal como flúor o cloro, que incluyen los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₂ y similares. Cuando el alquilo está 25 sustituido con solo fluoro, se puede denominar en esta solicitud como fluoroalquilo.

"Haloalcoxi" significa un radical -O donde R es haloalquilo como se definió anteriormente por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F y similares. Cuando R es haloalquilo donde el alquilo está sustituido con solo fluoro, se puede denominar en 30 esta solicitud como fluoroalcoxi.

"Haloalcoxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un o dos grupos haloalcoxi como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxietilo, 3,3,3-trifluoroetoxietilo y similares.

"Haloalquilcarbonilo" significa un radical -COR donde R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilcarbonilo, pentafluoroetilcarbonilo y similares.

35 "Hidroxialquilo" significa alquilo como se definió anteriormente que está sustituido con un o dos grupos hidroxi como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, 1,3-dihidroxipropilo y similares.

"Halicicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo, como se definió anteriormente que está sustituido con un, dos o tres 40 halógeno como se definió anteriormente, por ejemplo, 2,2-difluorociclopropilo y similares.

"Heterociclico" significa un grupo monovalente saturado o insaturado de 3 a 10 átomos de anillo en el que uno, dos o 45 tres átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de modo independiente de N, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2 y los restantes átomos de anillo son C, a menos que se indique de otro modo.

Además, uno o dos átomos de carbono del anillo heterociclico se pueden reemplazar opcionalmente con un grupo- 50 C(=O)-. Los grupos heterociclico pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Más específicamente el término heterociclico incluye, pero sin limitación, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, dihidropiranilo, tiomorfolino, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-dioxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, 2H-1,2-oxazinilo, maleimido, succinimido, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazino, hidantoíno, dihidrouracilílo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, imidazolino, imidazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, oxazolino, oxazolidino, oxazolidinona, tiazolino, tiazolidino, oxiranilo, pirrolidonilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolino, pirazolidino, 2-oxopirrolidino, tetrahidropiranilo, 4H-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, azepanilo y similares. Los grupos heterocíclicos pueden ser monocíclicos, por ejemplo, pirrolidina, piperidina y piperazina, o bicíclicos, por ejemplo,

hexahidro-1H-pirrolizina. Los grupos heterociclico bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puente y fusionados, por ejemplo, indolina, 7-azabiciclo[2,2,1]heptano, hexahidro-1H-pirrolizina, 8-azabiciclo[3,2,1]octano y similares. Cuando el anillo heterociclico es insaturado puede contener uno o dos dobles enlaces anulares siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el anillo heterociclico no tiene doble enlace, se puede denominar en la presente como heterociclico saturado.

5 "Heterocicliclalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es el anillo heterociclico como se definió anteriormente por ejemplo, tetrahidrofuranylmetilo, piperazinilmetilo, morfoliniletilo y similares. Cuando un grupo heterocicliclalquilo contiene un grupo amino secundario (es decir, -NH-), la porción alquilo del heterocicliclalquilo puede reemplazar al hidrógeno en el nitrógeno en el anillo heterociclico, de modo que el anillo heterociclico está unido a la porción alquilo del grupo heterocicliclalquilo a través del átomo de nitrógeno.

10 "Heteroarilo" significa un radical aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo, a menos que se indique lo contrario, donde uno o más, (en una realización, uno, dos, o tres), átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, los restantes átomos de anillo son carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, 15 benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares. Cuando el anillo heteroarilo contiene 5 o 6 átomos de anillo, también se denomina en el presente documento heteroarilo de 5 o 6 miembros.

15 "Heteroaralquilo" significa un radical -(alquilen)-R donde R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinilmetilo y similares. El anillo heteroarilo en heteroaralquilo puede contener de 5- a 10 átomos de anillo. Cuando el anillo heteroarilo en heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos de anillo, también se denomina en el presente documento heteroaralquilo de 5 o 6 miembros. Cuando un grupo heteroaralquilo contiene un grupo amino secundario (es decir, -NH-), la porción alquilo del heteroaralquilo puede reemplazar el hidrógeno sobre el nitrógeno en el anillo heteroarilo, de modo que el anillo heteroarilo está unido a la porción alquilo del grupo heteroaralquilo a través del átomo de nitrógeno.

20 25 "Heteroariloxi" significa un radical -O donde R es heteroarilo como se definió anteriormente, por ejemplo, piridinoxí, pirazinoxí, pirimidinoxí, quinolinoxí y similares.

"Hidroxi" significa el grupo -OH.

25 30 "(Hidroxi)alcoxi" significa un radical -O donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, *n*-, *iso*-, o *ter*-butoxi y similares, donde R está sustituido con uno o más grupos hidroxi. "Oxo" se refiere a un radical =O). Como sería fácilmente evidente para un experto en la técnica, "carbonilo" se refiere a un radical oxo unido a un átomo de carbono, es decir, -C(O)-.

35 40 "Espiroheterocicloamino" se refiere a un anillo bicíclico saturado que tiene de 7 a 10 átomos de anillo en el que uno, dos o tres átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, N-óxido, O y S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, los restantes átomos de anillo son C, siempre que al menos un átomo de anillo sea N y los anillos estén conectados a través de un solo átomo. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo y a menudo es un carbono cuaternario ("espiro carbono"). Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-azaspiro[3,3]heptano, 2-oxaspiro[3,3]heptano, 1-azaspiro[3,3]heptano, 1-oxaspiro[3,3]heptano, 5-oxaspiro[3,4]octano, 5-azaspiro[3,4]octano, 2-oxaspiro[3,4]octano, 2-azaspiro[3,4]octano, 1-oxa-4-azaspiro[4,4]nonano, 1,4-dioxaspiro[4,4]nonano, 2-azaspiro[3,5]nonano, 2-oxaspiro[3,5]nonano, 4-azaspiro[2,5]octano, 4-oxaspiro[2,5]octano, 1,4-dioxaspiro[4,5]decano, 1-tiaspiro[4,5]decano 1,1-dióxido, 2-oxa-1-azaspiro[4,5]decano y similares.

45 Será bien reconocido por un experto en la materia que cuando el anillo B es cicloalquilo, heterociclico, o un espirocicloalquilo, los átomos de carbono en estos anillos que se comparten con el anillo adyacente (es decir, el anillo sustituido con -NR^{3A}R^{3B} en la Fórmula I) son carbonos sp².

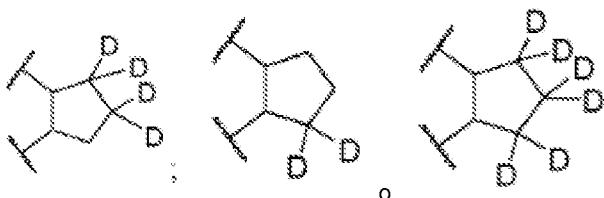
También será bien reconocido por un experto en la materia que cuando un grupo que contiene átomos de carbono y grupos NH está sustituido, que los posibles sustituyentes pueden diferir para los átomos de carbono y los grupos NH. Específicamente, el experto en la materia reconocerá que las sustituciones en un grupo NH son aquellas que sustituyen el hidrógeno del grupo NH por un carbono (es decir, formación de un enlace nitrógeno-carbono).

50 La presente descripción también incluye derivados protegidos de compuestos de la presente descripción. Por ejemplo, cuando los compuestos de la presente descripción contienen grupos tales como hidroxi, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo de nitrógeno, estos grupos se pueden proteger con un grupo protector adecuado. Se puede encontrarse una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, -11- Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de compuestos de la presente descripción se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Se debe entender que cuando los compuestos descriptos en la presente tienen valencias sin llenar, las valencias se deben llenar con hidrógeno.

La presente descripción también incluye formas deuteradas del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En efecto, también se proporcionan en el presente documento isotopólogos (análogos isotópicamente marcados) de los compuestos descritos en el presente documento. La sustitución con isótopos tales como el deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o menores requerimientos de dosis. En algunas realizaciones, en cualquier posición de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un hidrógeno, el átomo de hidrógeno se puede reemplazar con hidrógeno-2 (deuterio) o hidrógeno-3 (tritio). Por ejemplo, R¹, R², y/o el anillo B pueden incluir uno o más deuterios (tal como 1, 2, 3, 4, 5, o 6

10 deuterios), tal como cuando el anillo B puede ser



15 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etanisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4'-metilenobis-(3-hidroxí-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original está reemplazado con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinadas con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

20 Los compuestos de la presente descripción pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente descripción que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, todas las mezclas de formas quirales o diastereoméricas y 25 las formas racémicas están dentro del alcance de esta descripción, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. También será bien reconocido por un experto en la técnica que cuando se extrae un enlace de un centro ópticamente activo, que un enlace "plano" (-----) representa y abarca tanto el enlace

30 "cuña" () y el enlace "discontinuo" () cada una que representa el estereoisómero (R) o (S). También entenderá una persona experta en la técnica que cuando un compuesto se indica como (R) estereoisómero, puede 35 contener el estereoisómero (S) correspondiente como una impureza, es decir, el estereoisómero (S) en menos de aproximadamente 5%, preferiblemente 2% en peso, y entonces se denota como una mezcla de isómeros R y S, las cantidades de isómero R o S en la mezcla es mayor que aproximadamente 5%, preferiblemente 2% en peso.

40 Ciertos compuestos de la presente descripción pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros cis y trans, como formas individuales y mezclas de los mismos están dentro del alcance de esta descripción. Además, como se usa en el presente documento, el término alquilo incluye todas las 45 posibles formas isoméricas de dicho grupo alquilo, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterociclico están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales aunque solo se exponen unos pocos ejemplos. Además, todos los hidratos de un compuesto de la presente descripción están dentro del alcance de esta descripción.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo heterociclico opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesita estar presente, y que la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclico es sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclico no está sustituido con alquilo.

5 Un "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un portador o un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. "Un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la memoria 10 descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

15 Un "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayos, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios, y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto 20 puede ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño y/o un lactante humano, por ejemplo, un niño o lactante con fiebre. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un adulto humano.

10 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- 20 (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o no muestra síntomas de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

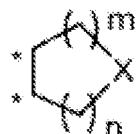
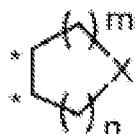
25 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es suficiente para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. Esta respuesta se puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad tratada. La determinación de una cantidad efectiva está dentro de la capacidad de los 30 expertos en la materia, en vista de la divulgación proporcionada en el presente documento. La "cantidad terapéuticamente efectiva" de los compuestos descriptos en la presente variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar.

Realizaciones:

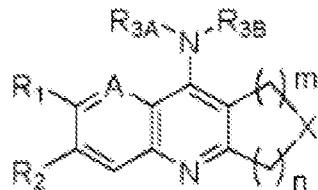
En las realizaciones 1-235 siguientes, la presente descripción incluye:

- 35 1. En la realización 1, los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son como se definen en la Síntesis.
2. En la realización 2, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que A puede ser CH.
3. En la realización 3, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que A puede ser N.
- 40 4. En la realización 4, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3B} puede ser hidrógeno.
5. En la realización 5, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3B} puede ser alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada), o hexilo (cadena lineal o ramificada).
- 45 6. En la realización 6, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3B} puede ser -(C=O)NH₂.

7. En la realización 7, el compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable



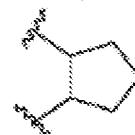
del mismo, son aquellos en los que el anillo B puede ser compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener la estructura:



Cuando el anillo B es un

- 5 8. En la realización 8, los compuestos de la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos donde X puede ser $CR_{4B}R_{4B}$.

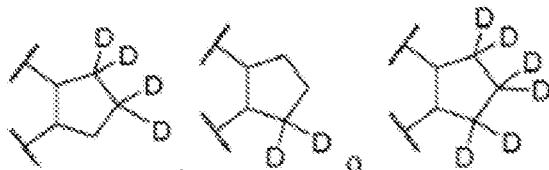
9. En la realización 9, los compuestos de la realización 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{4A} y R_{4B} pueden ser cada uno hidrógeno. Por ejemplo, en algunos aspectos de la realización 9,



el anillo B puede ser un grupo cicloalquilo monocíclico de 5-8 miembros, tal como:



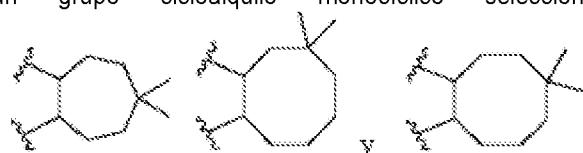
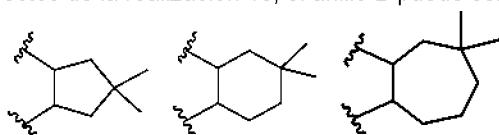
- 10 y Cuando ciertos átomos de hidrógeno del anillo B se reemplazan con



deuterio, el anillo B puede ser, por ejemplo,

10. En la realización 10, los compuestos de la realización 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{4A} y R_{4B} pueden ser cada uno alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, pentilo, o hexilo. En algunos aspectos de la realización 10, el anillo B puede ser

15 un grupo cicloalquilo monocíclico seleccionado de:



11. En la realización 11, los compuestos de la realización 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que uno de R_{4A} y R_{4B} puede ser hidrógeno y el otro de R_{4A} y R_{4B} puede ser alquilo, por ejemplo, un alquilo a C₁-C₇ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, pentilo (cadena

lineal o ramificada), hexilo (cadena lineal o ramificada), o heptilo (cadena lineal o ramificada). En algunos aspectos de la realización 11, el anillo B se puede seleccionar de:



5 12. En la realización 12, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 10-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que el alquilo puede ser metilo.

13. En la realización 13, los compuestos de la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos donde X puede ser O (oxígeno). Por ejemplo, en algunos aspectos de la realización 13, el anillo B puede ser un grupo heterociclico monocíclico de 5-8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como:



10 14. En la realización 14, los compuestos de la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos donde X puede ser NR_{4C}.

15 15. En la realización 15, los compuestos de la realización 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{4C} puede ser hidrógeno. Por ejemplo, en algunos aspectos de la realización 15, el anillo B puede ser un grupo heterociclico monocíclico de 5-8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, tal como:



15 16. En la realización 16, los compuestos de la realización 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{4C} puede ser alquilo, por ejemplo, un alquilo a C₁-C₇ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada), hexilo

20 (cadena lineal o ramificada), o heptilo (cadena lineal o ramificada). Por ejemplo, en algunos aspectos de la realización 16, el anillo B puede ser un grupo heterociclico monocíclico de 5-8 miembros seleccionado de:



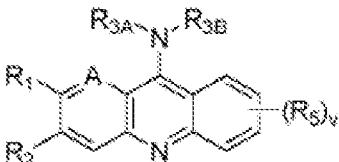
17. En la realización 17, los compuestos de la realización 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{4C} puede ser metilo.

25 18. En la realización 18, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 1; y n puede ser 1.

19. En la realización 19, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 2; y n puede ser 1.

20. En la realización 20, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 1; y n puede ser 2.

30 21. En la realización 21, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 2; y n puede ser 2.

22. En la realización 22, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 3; y n puede ser 2.
23. En la realización 23, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 2; y n puede ser 3.
- 5 24. En la realización 24, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 1; y n puede ser 3.
25. En la realización 25, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 3; y n puede ser 1.
- 10 26. En la realización 26, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que m puede ser 1; y n puede ser 4.
27. En la realización 27, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 7-17, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que m puede ser 4; y n puede ser 1.
28. En la realización 28, el compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que el anillo B puede ser  . Cuando el anillo B es  15 un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener la estructura:
- 
- En algunos aspectos de la realización 28, v puede ser 0 de modo que  20 está no sustituido. En otros aspectos de la realización 28, v puede ser 1. Cuando v es 1, el anillo fenilo puede estar sustituido en una posición orto-, meta- o para. En aún otros aspectos de la realización 28, v puede ser 2. En aún otros aspectos más de la realización 28, v puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 28, v puede ser 4.
29. En la realización 29, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-6 o 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que cada R₅ puede ser de modo independiente un alquilo C₁-C₄ (tal como los descriptos en la presente).
- 25 30. En la realización 30, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 28-29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que v puede ser 1, 2, o 3; y cada R₅ puede ser de modo independiente un alquilo C₁-C₄ (tal como los descriptos en la presente).
31. En la realización 31, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-6 o 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que v puede ser 0.
- 30 32. En la realización 32, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con uno o más R_A, que es deuterio), tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o t-butoxi; y R₂ puede ser halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, un alquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluye metilo o etilo), haloalquilo (por ejemplo, un haloalquilo C₁-C₆ tal como -CF₃ o -CHF₂), hidroxialquilo (por ejemplo, un hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo o hidroxietilo), ariloxi (por ejemplo un ariloxi C₆ tal como fenoxi), heteroariloxi (por ejemplo un heteroariloxi de 5 a 6 miembros tal como piridinoxi o tiazoloxi), cicloalquilo (por ejemplo un cicloalquilo C₃-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen ciclopropilo)(opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi), cicloalcoxi por ejemplo un cicloalcoxi C₃-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen ciclopoxi o ciclobutoxi), cianoalcoxi (por

ejemplo, un cianoalcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometoxi o cianoetoxi), alcoxi (un alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o t-butoxi)(opcionalmente sustituido con uno o más R_A, seleccionados de modo independiente de deuterio, hidroxi, alcoxi y (hidroxi)alcoxi), haloalcoxi (por ejemplo, un haloalcoxi C₁-C₆ tal como -OCF₃ u -OCHF₂) o aminosulfonilo (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo).

5 33. En la realización 33, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi opcionalmente sustituido con uno o más deuterio.

34. En la realización 34, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi.

10 35. En la realización 35, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₁ puede ser -OCD₃.

36. En la realización 36, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₁ y R₂ pueden ser cada uno metoxi.

15 37. En la realización 37, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₁ y R₂ pueden ser cada uno -OCD₃.

38. En la realización 38, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi; y R₂ puede ser haloalcoxi.

39. En la realización 39, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser -OCD₃; y R₂ puede ser haloalcoxi.

20 40. En la realización 40, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33 o 38-39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser -OCH₂F, -OCHF₂ u -OCF₃.

41. En la realización 41, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser alcoxi (por ejemplo, a alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o t-butoxi) sustituido con uno o más R_A que puede ser alcoxi, por ejemplo, un alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o t-butoxi. En algunos aspectos de la realización 41, R₁ puede ser metoxi. En algunos

25 aspectos de la realización 41, R₁ puede ser  , en el que q puede ser 1, 2, 3 o 4; y z puede ser 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 1; y z puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 2; y z puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 3; y z puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 4; y z puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 1; y z puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 2; y z puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 3; y z puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 4; y z puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 2; y z puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 3; y z puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 30, q puede ser 4; y z puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 1; y z puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 2; y z puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 3; y z puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 4; y z puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 1; y z puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 2; y z puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 3; y z puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 41, q puede ser 4; y z puede ser 4.

30 42. En la realización 42, los compuestos de la realización 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₂ puede ser



43. En la realización 43, los compuestos de la realización 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser alcoxi (por ejemplo, a alcoxi C₁-C₄ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi o t-butoxi) sustituido con un R_A. Por ejemplo, R₂ puede ser alcoxi sustituido con un alcoxi C₁-C₄ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi y etoxi.

44. En la realización 44, los compuestos de la realización 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser alcoxi sustituido de modo independiente con dos R_A. Por ejemplo, R₂ puede ser

un alcoxi C₁-C₈ sustituido de modo independiente con dos alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo, dos grupos metoxi o un metoxi y un etoxi).

45. En la realización 45, los compuestos de la realización 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser alcoxi sustituido de modo independiente con tres R_A. Por ejemplo, R₂ puede ser un alcoxi C₁-C₈ sustituido de modo independiente con tres alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo, tres grupos metoxi o dos grupos metoxi y un grupo etoxi).

46. En la realización 46, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi; y R₂ puede ser hidroxialquilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación grupos hidroxialquilo C₁-C₄ tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo y 4- hidroxibutilo.

47. En la realización 47, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser -OCD₃; y R₂ puede ser hidroxialquilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación grupos hidroxialquilo C₁-C₄ tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo y 4- hidroxibutilo.

48. En la realización 48, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33 o 46-47, o una

sal farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que R₂ puede ser:



49. En la realización 49, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser alcoxi (por ejemplo, un alcoxi C₁-C₁₀ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso- butoxi, t-butoxi, pentoxi (cadena lineal o ramificada), hexoxi (cadena lineal o ramificada), heptoxi (cadena lineal o ramificada), octoxi (cadena lineal o ramificada), nonoxi (cadena lineal o ramificada) o decoxi (cadena lineal o ramificada) mono-sustituido con R_A que puede ser hidroxi. Por ejemplo, en algunos aspectos de la realización 49, R₁ puede ser metoxi u -OCD₃. En otros aspectos de la realización 49, R₁ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 49, R₂ puede ser



en que r es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 5. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 6. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 7. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 8. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 9. En algunos aspectos de la realización 49, r puede ser 10.

50. En la realización 50, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33 o 49, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R₂ puede ser



35

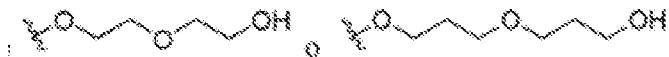


51. En la realización 51, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi u $-OCD_3$; y R_2 puede ser alcoxi mono- sustituido con R_A que puede ser (hidroxi)alcoxi. En algunos aspectos de la realización 51, R_1 puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 51, R_1 puede ser $-OCD_3$. En algunos aspectos de la realización 51, R_2 puede ser C_1-C_8 alcoxi mono- sustituido con R_A que puede ser hidroxi(Ci-C4)alcoxi. En algunos aspectos de la realización 51, R_2 puede ser



en el que k y p pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 1; y p puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 2; y p puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 3; y p puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 4; y p puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 1; y p puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 2; y p puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 3; y p puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 4; y p puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 1; y p puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 2; y p puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 3; y p puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 4; y p puede ser 3. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 1; y p puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 2; y p puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 3; y p puede ser 4. En algunos aspectos de la realización 51, k puede ser 4; y p puede ser 4.

52. En la realización 52, los compuestos de la realización 51, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



mismos, son aquellos en los que R_2 puede ser

53. En la realización 53, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi; y R_2 puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro.

54. En la realización 54, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser $-OCD_3$; y R_2 puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro.

55. En la realización 55, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 53-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_2 puede ser fluoro.

56. En la realización 56, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 53-54, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_2 puede ser cloro.

57. En la realización 57, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi; y R_2 puede ser ciano.

58. En la realización 58, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser $-OCD_3$; y R_2 puede ser ciano.

59. En la realización 59, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi u $-OCD_3$; y R_2 puede ser alquilo. En algunos aspectos de la realización 59, R_1 puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 59, R_1 puede ser $-OCD_3$. En algunos aspectos de la realización 59, R_2 puede ser un alquilo a C_1-C_7 tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada), hexilo (cadena lineal o ramificada) y heptilo (cadena lineal o ramificada).

60. En la realización 60, los compuestos de la realización 59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_2 puede ser etilo.

61. En la realización 61, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi; y R_2 puede ser hidrógeno.

62. En la realización 62, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_1 puede ser metoxi u $-OCD_3$; y R_2 puede ser haloalquilo. En algunos aspectos de la realización 62, R_1 puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 62, R_1 puede ser $-OCD_3$. En algunos aspectos de la realización 62, R_2 puede ser un grupo haloalquilo C_1-C_6 tal como $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$ y $-CF(CH_3)_2$.

63. En la realización 63, los compuestos de la realización 62, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser -CF₃.

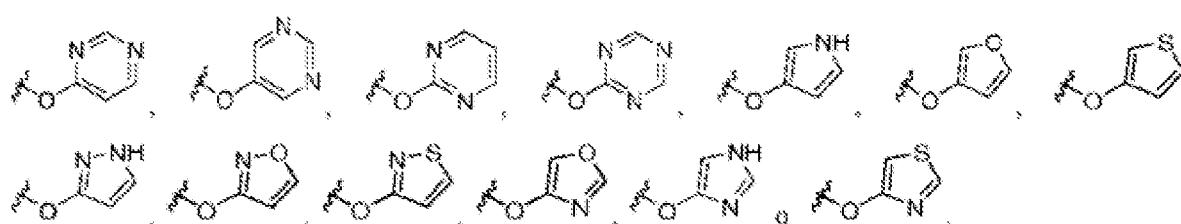
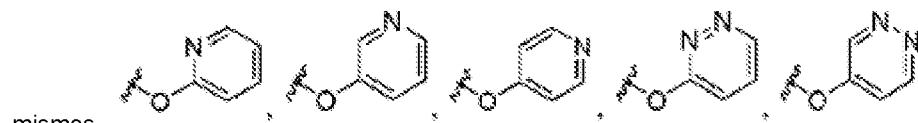
5 64. En la realización 64, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi; y R₂ puede ser ariloxi, por ejemplo, un ariloxi C₆ o C₁₀ tal como fenoxi o naftiloxi.

10 65. En la realización 65, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser -OCD₃; y R₂ puede ser ariloxi, por ejemplo, un ariloxi C₆ o C₁₀ tal como fenoxi o naftiloxi.

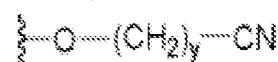
15 66. En la realización 66, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 64-65, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser fenoxi.

20 67. En la realización 67, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser heteroariloxi. En algunos aspectos de la realización 67, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 67, R₁ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, un grupo heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo de 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo monocíclico. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 67, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina.

25 68. En la realización 68, los compuestos de la realización 67, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



69. En la realización 69, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser cianoalcoxi, por ejemplo, a C₁-C₆ cianoalcoxi. En algunos aspectos de la realización 69, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 69, R₁ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 69, el grupo cianoalcoxi puede ser:



70. en el que y puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, por ejemplo, cianometoxi, cianoetoxi o cianopropoxi.

71. En la realización 70, los compuestos de la realización 69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



son aquellos en los que R₂ puede ser

72. 71. En la realización 71, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser cicloalcoxi. En algunos aspectos de la realización 71, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 71, R₁ puede ser OCD₃. En algunos aspectos de la realización 71, el grupo cicloalcoxi puede ser un cicloalcoxi monocíclico C₃-C₈ cicloalcoxi tal

como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, cicloheptoxi o ciclooctoxi. En algunos aspectos de la realización 71, el grupo cicloalcoxi puede ser un cicloalcoxi bicíclico C₆-C₁₀, por ejemplo, un cicloalcoxi fusionado, espiro o con puente, por ejemplo, octahidropentalenoxi, biciclo[3.1.1]heptanoxi, o biciclo[2.2.1]heptanoxi.

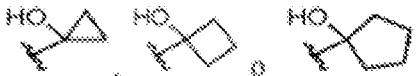
72. En la realización 72, los compuestos de la realización 71 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser ciclopropoxi, ciclobutoxi o ciclopentoxi.

73. En la realización 73, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser cicloalquilo. En algunos aspectos de la realización 73, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 73, R₁ puede ser OCD₃. En algunos aspectos de la realización 73, el cicloalquilo puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 73, el cicloalquilo puede ser un cicloalquilo bicíclico C₆-C₁₀, por ejemplo, un cicloalquilo fusionado, espiro o con puente, por ejemplo, octahidropentalenilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo.

74. En la realización 74, los compuestos de la realización 73 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

75. En la realización 75, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser cicloalquilo, que puede ser mono-sustituido con hidroxi. En algunos aspectos de la realización 75, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 75, R₁ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 75, el cicloalquilo puede ser a cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 75, el cicloalquilo puede ser a cicloalquilo bicíclico C₆-C₁₀, por ejemplo, un cicloalquilo fusionado, espiro o con puente, por ejemplo, octahidropentalenilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo mono-sustituidos con hidroxi incluyen, pero sin limitación, 1-hidroxiciclopropilo, 2-hidroxiciclopropilo, 1-hidroxiciclobutilo, 2-hidroxiciclobutilo, 3-hidroxiciclobutilo, 1-hidroxi ciclopentilo, 2- hidroxi ciclopentilo, 3-hidroxi ciclopentilo, 1-hidroxi ciclohexilo, 2-hidroxi ciclohexilo, 3- hidroxiciclohexilo y 4-hidroxiciclohexilo.

76. En la realización 76, los compuestos de la realización 75 o una sal farmacéuticamente aceptable de los



mismos, son aquellos en los que R₂ puede ser

77. En la realización 77, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi; y R₂ puede ser aminosulfonilo.

78. En la realización 78, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser -OCD₃; y R₂ puede ser aminosulfonilo.

79. En la realización 79, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser aminosulfonilo, que puede ser mono-sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo a C₁-C₇ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, sec-butilo, iso-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada), hexilo (cadena lineal o ramificada) o heptilo (cadena lineal o ramificada). En algunos aspectos de la realización 79 R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 79, R₁ puede ser -OCD₃.

80. En la realización 80, los compuestos de la realización 79 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₂ puede ser aminosulfonilo, que puede ser mono-sustituido con metilo.

81. En la realización 81, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R₁ puede ser metoxi u -OCD₃; y R₂ puede ser hidroxi. En algunos aspectos de la realización 81, R₁ puede ser metoxi. En otros aspectos de la realización 81, R₁ puede ser -OCD₃.

82. En la realización 82, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heteroalquilo (opcionalmente sustituido con alquilo). En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, un grupo heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo de 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico. En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo

puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 82, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina. En algunos aspectos de la realización 82, el alquíleno del heteroalquilo puede ser un alquíleno C₁-C₆, tal como -(CH₂)₁₋₆. En algunos aspectos de la realización 82, el alquíleno del heteroalquilo puede ser un metileno (-CH₂).

83. En la realización 83, los compuestos de la realización 82, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser un heteroaralquilo no sustituido. En algunos aspectos de la realización 83, la porción heteroarilo del grupo heteroaralquilo puede ser pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo. En algunos aspectos de la realización 83, la porción alquíleno del grupo heteroaralquilo puede ser un alquíleno C₁-C₄ tal como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen, pero sin limitación: pirrolilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, imidazolilmetilo, furanilmetilo, indolilmetilo, isoindolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, benzotiazolilmetilo, benzoxazolilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, pirroletilo, tieniletilo, tiazoliletilo, imidazoliletilo, furaniletilo, indoliletilo, isoindoliletilo, oxazoliletilo, isoxazoliletilo, benzotiazoliletilo, benzoxazoliletilo, quinoliniletilo, isoquinoliniletilo, piridiniletilo, pirimidiniletilo, piraziniletilo, piridaziniletilo, triazoliletilo y tetrazoliletilo.

84. En la realización 84, los compuestos de la realización 83, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



20 mismos son aquellos en los que R_{3A} puede ser

85. En la realización 85, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heteroaralquilo sustituido con alquilo. En algunos aspectos de la realización 85, la porción heteroarilo del grupo heteroaralquilo puede ser pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo. En algunos aspectos de la realización 85, la porción alquilo del grupo heteroaralquilo puede ser un alquilo C₁-C₄ tal como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen, pero sin limitación: pirrolilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, imidazolilmetilo, furanilmetilo, indolilmetilo, isoindolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, benzotiazolilmetilo, benzoxazolilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, piridazinilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, pirroletilo, tieniletilo, tiazoliletilo, imidazoliletilo, furaniletilo, indoliletilo, isoindoliletilo, oxazoliletilo, isoxazoliletilo, benzotiazoliletilo, benzoxazoliletilo, quinoliniletilo, isoquinoliniletilo, piridiniletilo, pirimidiniletilo, piraziniletilo, piridaziniletilo, triazoliletilo y tetrazoliletilo. En algunos aspectos de la realización 85, grupos heteroaralquilo puede estar sustituido con alquilo, por ejemplo, un alquilo C₁-C₄ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo o t-butilo.

35 86. En la realización 86, los compuestos de la realización 85, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

87. En la realización 87, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_E, seleccionados de modo independiente de amino y alquilamino, por ejemplo un amino monosustituido o amino disustituido).

88. En la realización 88, los compuestos de la realización 87, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser un cicloalquilalquilo no sustituido. En algunos aspectos de la realización 88, el cicloalquilo puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 88, el cicloalquilo puede ser a cicloalquilo bicíclico C₆-C₁₀, por ejemplo, un cicloalquilo fusionado, espiro o con puente, por ejemplo, octahidropentalenilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, o biciclo[2.2.1]heptanilo. En algunos aspectos de la realización 88, el alquíleno de un grupo cicloalquilalquilo puede ser un alquíleno C₁-C₆, por ejemplo, -(CH₂)₁₋₆. En algunos aspectos de la realización 88, el alquíleno de un grupo cicloalquilalquilo puede ser un metileno (-CH₂-).

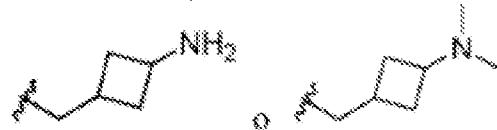
89. En la realización 89, los compuestos de la realización 88, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

90. En la realización 90, los compuestos de la realización 87, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser cicloalquilalquilo, que puede ser sustituido con uno o más R_C , seleccionados de modo independiente de amino y alquilamino. En algunos aspectos de la realización 90, el alquilamino puede ser, por ejemplo, un alquilamino C_1-C_3 tal como metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, diisopropilamino, n-propilamino o di-n-propilamino.

91. En la realización 91, los compuestos de la realización 90, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



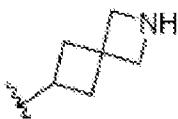
mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

92. En la realización 92, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser espiroheterocicloamino (opcionalmente sustituido con uno o más R_B , seleccionados de modo independiente de alquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_D , seleccionados de modo independiente de halógeno y alquilo) y aloxicarbonilo). En algunos aspectos de la realización 92, el espiroheterocicloamino puede ser sistema de anillos que contiene 7-10 miembros. En algunos aspectos de la realización 92, el espiroheterocicloamino puede ser sistema de anillos de 7-10 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 92, el espiroheterocicloamino puede ser 2-azaspiro[3,3]heptano, 2-oxaspiro[3,3]heptano, 1-azaspiro[3,3]heptano, 1-oxaspiro[3,3]heptano, 5-oxaspiro[3,4]octano, 5-azaspiro[3,4]octano, 2-oxaspiro[3,4]octano, 2-azaspiro[3,4]octano, 1-oxa-4-azaspiro[4,4]nonano, 1,4-dioxaspiro[4,4]nonano, 2-azaspiro[3,5]nonano, 2-oxaspiro[3,5]nonano, 4-azaspiro[2,5]octano, 4-oxaspiro[2,5]octano, 1,4-dioxaspiro[4,5]decano, 1-tiaspiro[4,5]decano 1,1- dióxido o 2-oxa-1-azaspiro[4,5]decano.

93. En la realización 93, los compuestos de la realización 92, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser un espiroheterocicloamino no sustituido. En algunos aspectos de la realización 93, el espiroheterocicloamino puede ser sistema de anillos que contiene 7-10 miembros.

En algunos aspectos de la realización 93, el espiroheterocicloamino puede ser sistema de anillos de 7-10 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno.

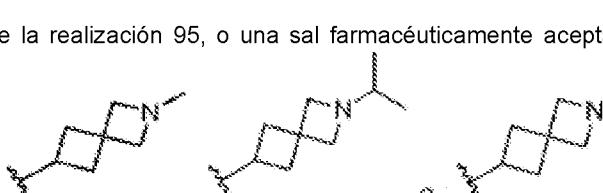
94. En la realización 94, los compuestos de la realización 93, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

95. En la realización 95, los compuestos de la realización 92, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser espiroheterocicloamino, que puede ser sustituido con uno o más R_B , seleccionados de modo independiente de alquilo (por ejemplo, un alquilo C_1-C_4 tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo) y aloxicarbonilo (por ejemplo, a alcoxi C_1-C_4 tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo).

96. En la realización 96, los compuestos de la realización 95, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



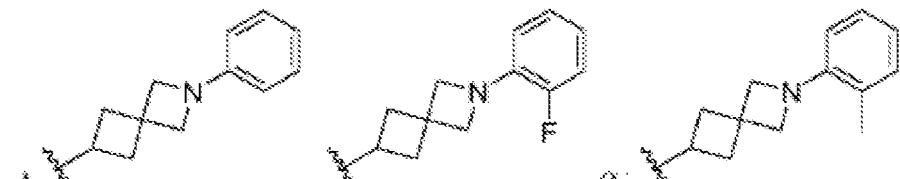
35 mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

97. En la realización 97, los compuestos de la realización 92, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser espiroheterocicloamino, que puede ser sustituido con uno o más R_B , que puede ser arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_D , seleccionados de modo independiente de halógeno y alquilo).

En algunos aspectos de la realización 97, el grupo arilo es un grupo arilo C₆ o C₁₀ no sustituido tal como fenilo o naftilo. En algunos aspectos de la realización 97, el grupo arilo es un grupo arilo C₆ sustituido con 1, 2, o 3 R_D, seleccionados de modo independiente de halógeno (tal como cloro o fluoro) y alquilo C₁-C₆ (tal como los descriptos en la presente).

5 En algunos aspectos de la realización 97, el grupo arilo es un grupo arilo C₆ sustituido con un R_D, seleccionados de modo independiente de halógeno (tal como cloro o fluoro) y alquilo C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 97, el grupo arilo es un grupo arilo C₆ sustituido con dos R_D, seleccionados de modo independiente de halógeno (tal como cloro o fluoro) y alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo).

98. En la realización 98, los compuestos de la realización 97, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



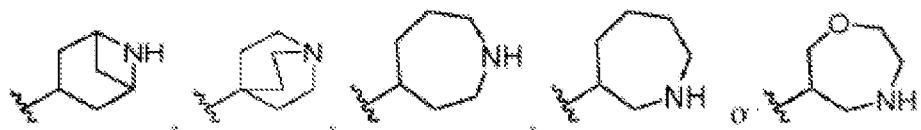
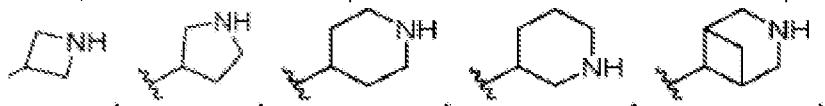
10 99. En la realización 99, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R_E, seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 99, el heterociclico del heterociclicalquilo puede ser un heterociclico monocíclico de 5 a 8 miembros. En algunos aspectos de la realización 99, el heterociclico del heterociclicalquilo puede ser un heterociclico bicíclico de 6 a 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 99, el heterociclico puede contener 1, 2 o 3 heteroátomos, que puede ser oxígeno, nitrógeno y/o azufre. En algunos aspectos de la realización 99, el heterociclico del heterociclicalquilo puede ser un heterociclico que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 99, el heterociclico del heterociclicalquilo puede ser un heterociclico que contiene oxígeno. En algunos aspectos de la realización 99, el grupo heterociclico del heterociclicoalquilo puede contener oxígeno y nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 99, el grupo heterociclico del heterociclicoalquilo puede ser un heterociclico monocíclico de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 99, cuando el grupo heterociclico contiene uno o más grupos

15 -NH- en el anillo, uno o más R_E se pueden unir al átomo de nitrógeno (que reemplaza el hidrógeno). En algunos aspectos de la realización 99, R_{3A} puede ser heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R_E de uno o más grupos NH del heterociclico, en el que el uno o más R_E seleccionados de modo independiente de hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En otros aspectos de la realización 99, R_{3A} puede ser heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R_E en uno o más átomos de carbono del heterociclico, en el que el uno o más R_E seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi).

20 30 35 40 45 50 100. En la realización 100, los compuestos de la realización 99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser un heterociclico no sustituido. En algunos aspectos de la realización 100, R_{3A} puede ser un heterociclico monocíclico de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno no sustituido. En algunos aspectos

de la realización 100, R_{3A} puede contener un nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 100, R_{3A} puede contener dos nitrógenos. En algunos aspectos de la realización 100, R_{3A} se puede seleccionar de: pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, dihidropiranilo, tiomorfolino, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-dioxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, 2H-1,2-oxazinilo, maleimido, succinimido, 5
ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazino, hidantoino, dihidouracililo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, imidazolino, imidazolidinino, isoxazolino, isoxazolidinino, oxazolino, oxazolidinino, oxazolidinono, tiazolino, tiazolidinino, oxiranilo, pirrolidinilo, pirrolidionilo, 4-piperidonilo, pirazolino, pirazolidinino, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 4H-piranilo, tetrahidrotiopiranilo y azepanilo.

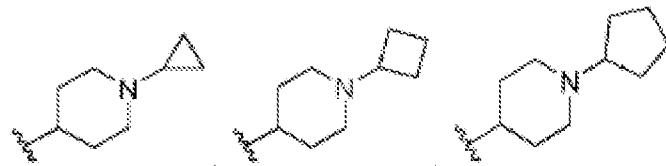
101. En la realización 101, los compuestos de la realización 100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 10
son aquellos en los que R_{3A} puede ser

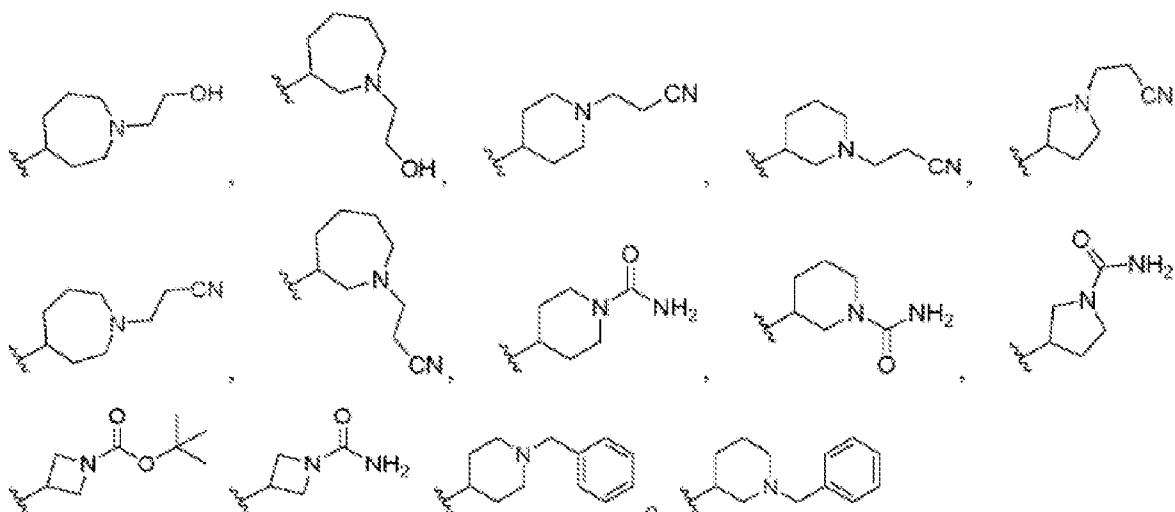
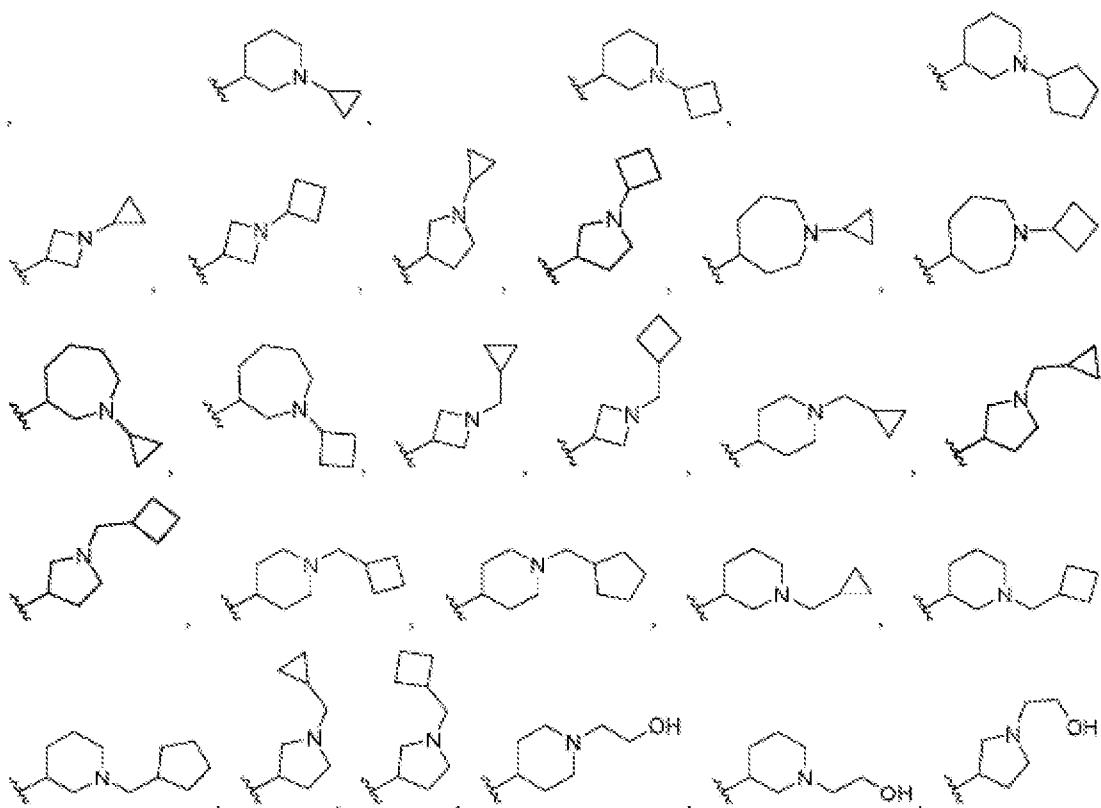


102. En la realización 102, los compuestos de la realización 99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 15
son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con uno o más R_E , seleccionados de modo independiente de hidroxi, alcoxi (por ejemplo un alcoxi C₁-C₆), hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo), cicloalquilo, cianoalquilo (por ejemplo, cianometilo, cianoetilo o cianopropilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), alcoxicarbonilos (por ejemplo, un alcoxicarbonilo C₁-C₆), aminocarbonilo y cicloalquilalquilo. En algunos aspectos de la realización 102, los grupos cicloalquilo pueden ser cicloalquilos monocíclicos C₃-C₈. En algunos aspectos de la realización 102, los grupos cicloalquilo pueden ser cicloalquilos C₆-C₁₀ bicíclicos.

103. En la realización 103, los compuestos de la realización 102, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 20
son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un o dos R_E , seleccionados de modo independiente de hidroxi, alcoxi (por ejemplo, un alcoxi C₁-C₆), hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo), cicloalquilo (por ejemplo un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆), cianoalquilo (por ejemplo, cianometilo, cianoetilo o cianopropilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), alcoxicarbonilos (por ejemplo, un alcoxicarbonilo C₁-C₆), aminocarbonilo y cicloalquilalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃) monocíclico. En algunos aspectos de la realización 25
103, el heterociclo puede ser un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros.

104. En la realización 104, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 102-103, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 20
son aquellos en los que R_{3A} puede ser





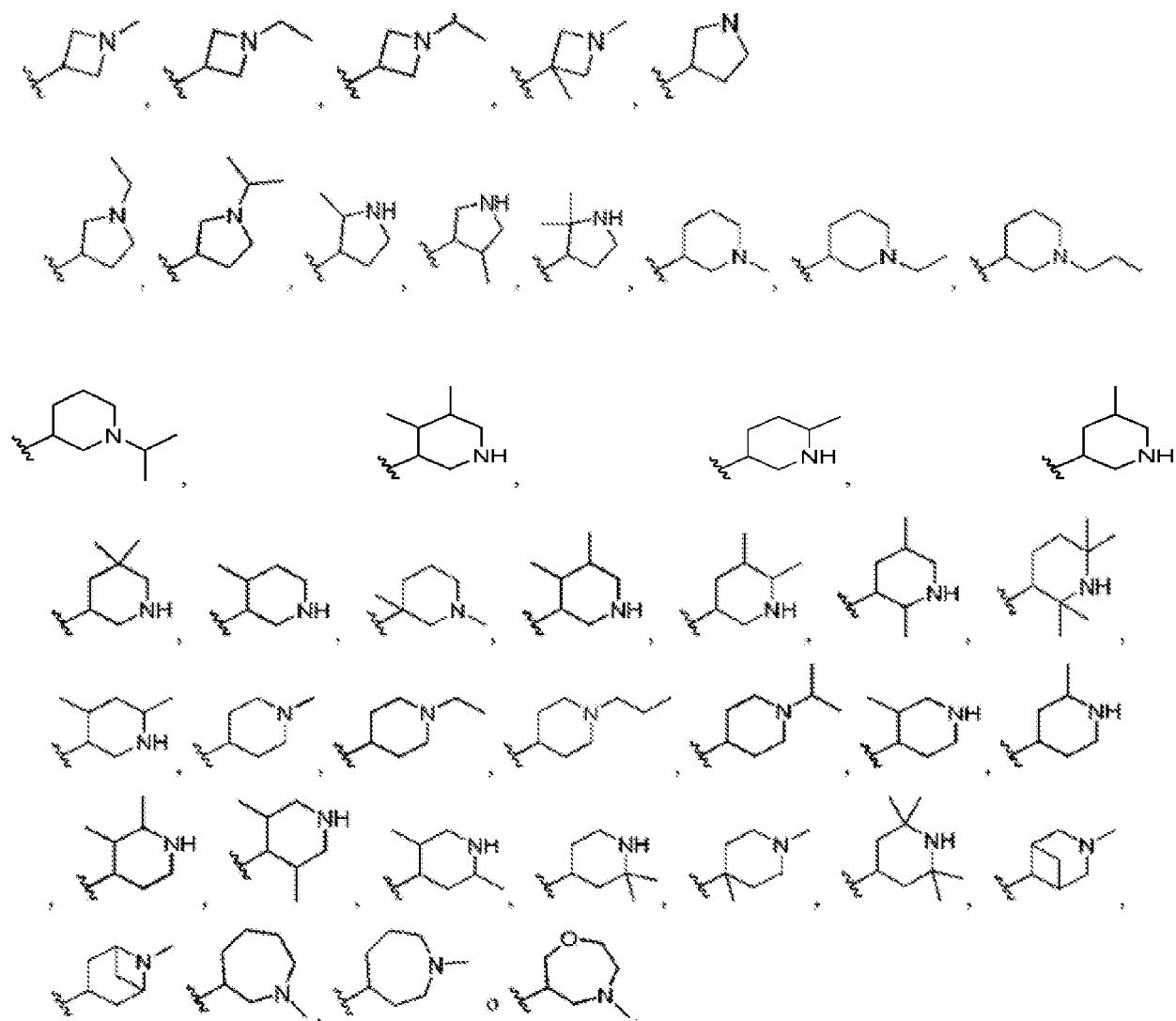
5

105. En la realización 105, los compuestos de la realización 99, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi). En algunos aspectos de la realización 105, el heterociclo es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros.

106. En la realización 106, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con un, dos, tres o cuatro R_E , cada uno de los cuales puede ser independientemente un alquilo no sustituido. En algunos aspectos de la

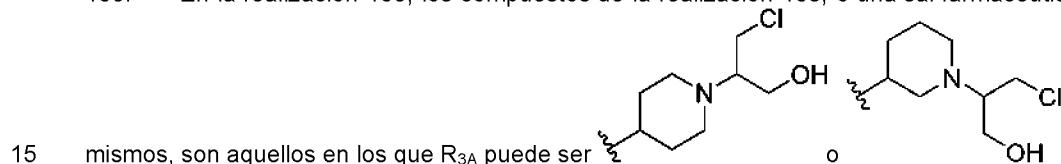
realización 106, el alquilo no sustituido puede ser un grupo alquilo C₁-C₆, tal como, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada) o n-hexilo (cadena lineal o ramificada).

107. En la realización 107, los compuestos de la realización 106, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



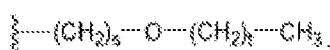
10 108. En la realización 108, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclico sustituido de modo independiente con un o dos R_E, que puede ser alquilo sustituido de modo independiente con al menos un halógeno (tal como cloro o fluoro) y al menos un hidroxi.

109. En la realización 109, los compuestos de la realización 108, o una sal farmacéuticamente aceptable de los



15 mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

110. En la realización 110, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclico sustituido de modo independiente con un o dos R_E, cada uno de los cuales puede ser de modo independiente alquilo sustituido con alcoxi. En algunos aspectos de la realización

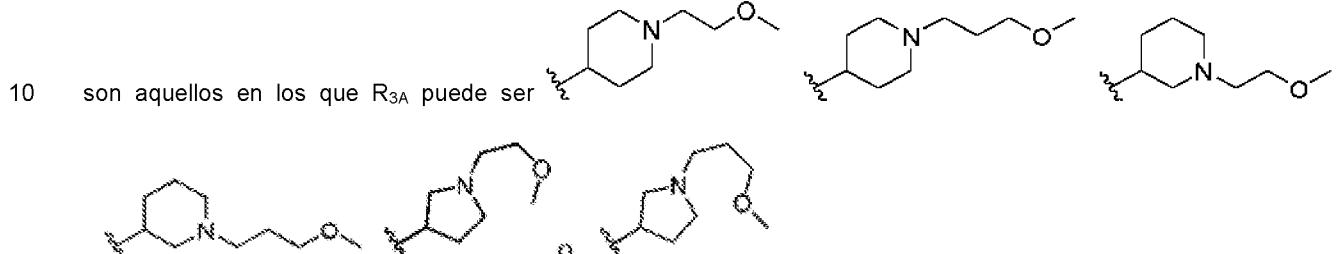


110, cada R_E pueden ser de modo independiente

en el que s puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9 o 10; y t puede ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunos aspectos de la realización 110, cada R_E pueden ser de modo independiente en el que s puede ser 1, 2 o 3; y t puede ser 0, 1 o 2. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 1; y t puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 2; y t puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 3; y t puede ser 0. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 1; y t puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 2; y t puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 1; y t puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 3; y t puede ser 1. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 1; y t puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 110, s puede ser 3; y t puede ser 2.

111. En la realización 111, los compuestos de la realización 110, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



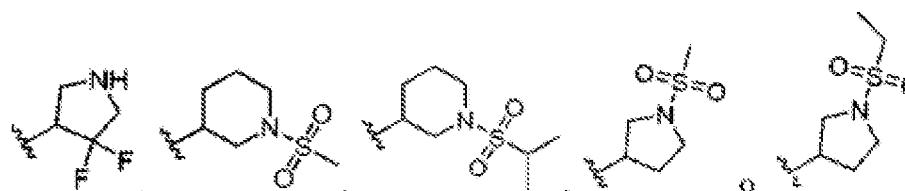
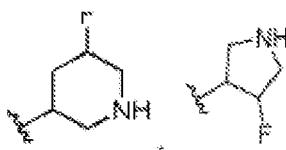
112. En la realización 112, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con un o dos grupos R_E , cada uno de los cuales puede ser de modo independiente halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alquilsulfonilo.

15 113. En la realización 113, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 105 o 112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un o dos grupos R_E , que puede ser de modo independiente halógeno. En algunos aspectos de la realización 113, R_{3A} puede ser sustituido con un R_E . En otros aspectos de la realización 113, R_{3A} puede ser sustituido con dos grupos R_E . En algunos aspectos de la realización 113, cada R_E puede ser fluoro. En algunos aspectos de la realización 113, cada R_E puede ser cloro.

20 114. En la realización 114, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 105 o 112, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con un o dos R_E , que puede ser (alquilo C_1-C_6)sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, o isopropilsulfonilo.

25 115. En la realización 115, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 105 o 112, o una

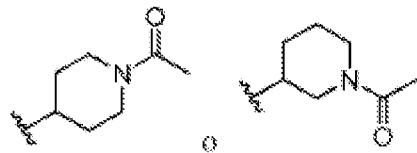
sal farmacéuticamente aceptable, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



30 116. En la realización 116, los compuestos de la realización 99, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi). En algunos aspectos de la realización 116, el heterociclo es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros.

35 117. En la realización 117, los compuestos de la realización 116, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser un alquilcarbonilo no sustituido.

118. En la realización 118, los compuestos de la realización 117, o una sal farmacéuticamente aceptable del



5 mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

119. En la realización 119, los compuestos de la realización 116, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que 5 puede ser alquilcarbonilo sustituido con hidroxi o benciloxi.

120. En la realización 120, los compuestos de la realización 119, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



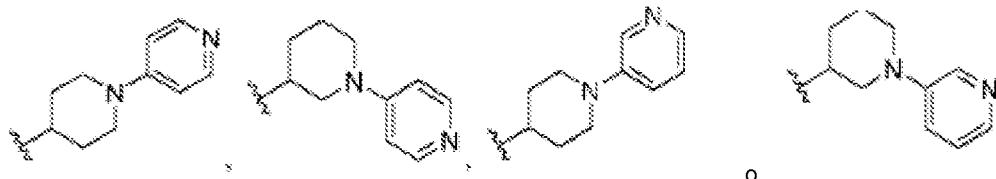
10 121. En la realización 121, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que 5 puede ser heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano y alquilo).

15 122. En la realización 122, los compuestos de la realización 121, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que 5 puede ser un heteroarilo no sustituido.

20 123. En la realización 123, los compuestos de la realización 122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E , que puede ser un heteroarilo no 5 sustituido. En algunos aspectos de la realización 123, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, un grupo heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo de 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 123, el grupo heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunos aspectos de la realización 123, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 25 nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 123, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 123, el grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina. En algunos aspectos de la realización 123, el heterociclo es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros.

30 124. En la realización 124, los compuestos de las realizaciones 122-123, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, quinuclidinilo, azepanilo o 1,4-oxazepanilo, y R_E puede ser pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo.

125. En la realización 125, los compuestos de las realizaciones 122-124, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser

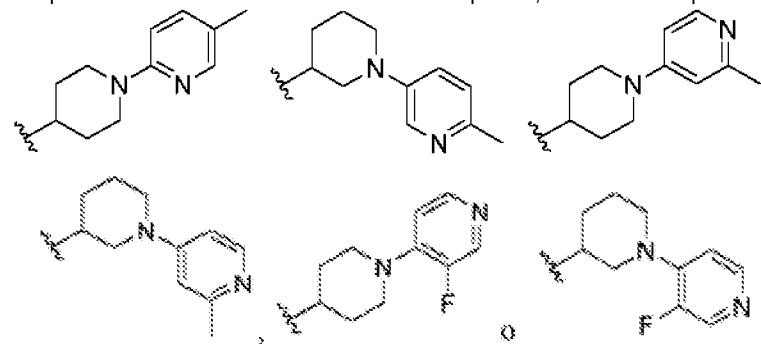


35 126. En la realización 126, los compuestos de la realización 121, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que 5 puede ser heteroarilo sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno (tal como fluoro

o cloro), alquilo (por ejemplo, un alquilo C₁-C₆) y ciano. En algunos aspectos de la realización 126, el alquilo C₁-C₆ de R_F puede ser metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

127. En la realización 127, los compuestos de la realización 121, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E, que puede ser heteroarilo sustituido con un o dos R_F seleccionados de modo independiente de halógeno y alquilo. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, un grupo heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo de 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser sustituido con un o dos halógenos, por ejemplo, fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser sustituido con un o dos grupos alquilo, por ejemplo, grupos alquilo C₁-C₄ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. En algunos aspectos de la realización 127, el grupo heteroarilo puede ser sustituido con un halógeno y un grupo alquilo C₁-C₄, tal como los descriptos en la presente.

128. En la realización 128, los compuestos de las realizaciones 126-127, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos aceptable, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



129. En la realización 129, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo (opcionalmente sustituido con uno o más R_E, que puede ser heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi)).

130. En la realización 130, los compuestos de la realización 129, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E, que puede ser un heteroaralquilo no sustituido.

131. En la realización 131, los compuestos de la realización 129, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E, que puede ser heteroaralquilo sustituido con un o dos R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros, un grupo heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo de 10 miembros. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del grupo heteroariloxi puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 131, el grupo heteroarilo del heteroalquilo puede ser, por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,4-triazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina. En algunos aspectos de la realización 131, el alqueno del heteroalquilo puede ser un alqueno C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 131, el alqueno del heteroalquilo puede ser un metileno (-CH₂-).

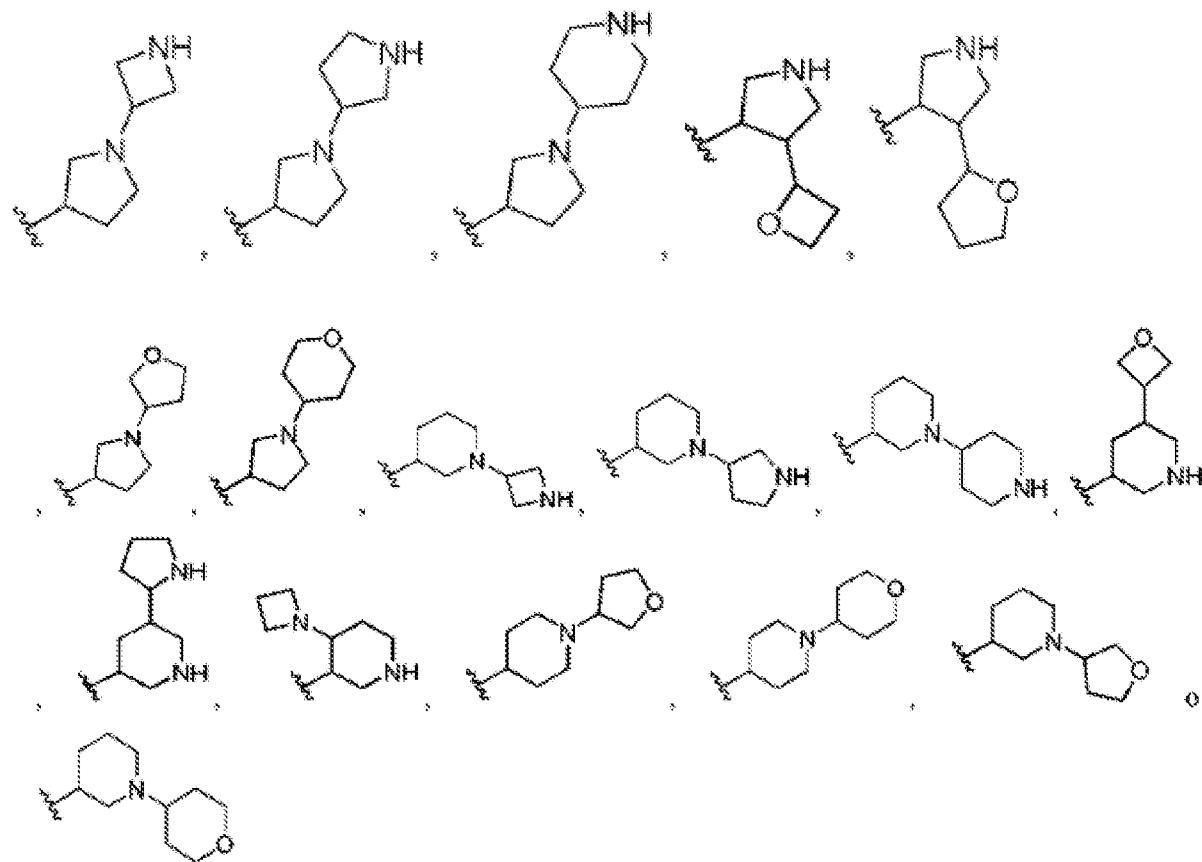
132. En la realización 132, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E, que

puede ser heterociclo (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 132, R_{3A} y R_E son cada uno de modo independiente heterociclo de 4 a 8 miembros que contiene nitrógeno.

133. En la realización 133, los compuestos de la realización 132, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E , que puede ser un heterociclo no sustituido. En algunos aspectos de la realización 133, el heterociclo no sustituido puede ser un grupo heterociclico de 5 miembros, un grupo heterociclico de 6 miembros, un grupo heterociclico de 7 miembros o un grupo heterociclico de 8 miembros. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo monocíclico. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros.

5 En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo bicíclico. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo bicíclico de 7 u 8 miembros. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo que contiene nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser un heterociclo que contiene nitrógeno y oxígeno. En algunos aspectos de la realización 133, el grupo heterociclico puede ser, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, morfolino, 10
15 piperazino, imidazolino, indolina, 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, hexahidro-1H-pirrolizina o 8-azabiciclo[3.2.1]octano, 1,3,5-triazina.

134. En la realización 134, los compuestos de la realización 133, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



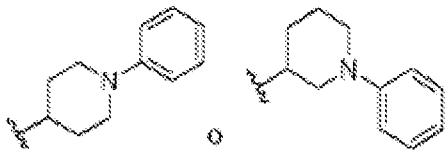
20 135. En la realización 135, los compuestos de la realización 132, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E , que puede ser heterociclo sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo (por ejemplo, un alquilo C₁-C₆), ciano y hidroxi. En algunos aspectos de la realización 135, el alquilo C₁-C₆ de R_E puede ser metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

136. En la realización 136, los compuestos de la realización 105, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 136, el grupo arilo puede ser un arilo C₆ o C₁₀, tal como fenilo o naftilo.

137. En la realización 137, los compuestos de la realización 136, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser un arilo no sustituido. En algunos aspectos de la realización 137, R_{3A} puede ser heterociclo sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que puede ser un fenilo no sustituido.

5 138. En la realización 138, los compuestos de la realización 137, o una sal farmacéuticamente aceptable de

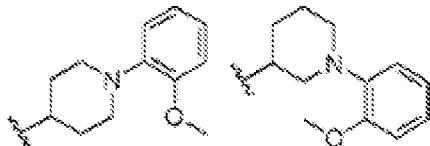
los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



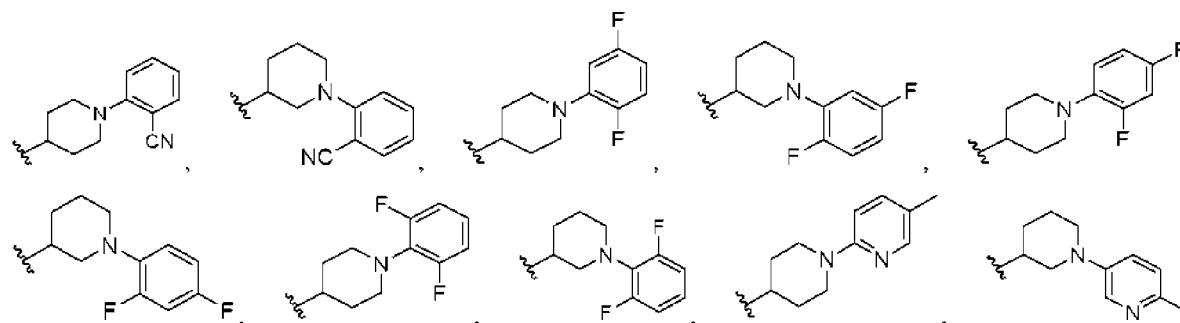
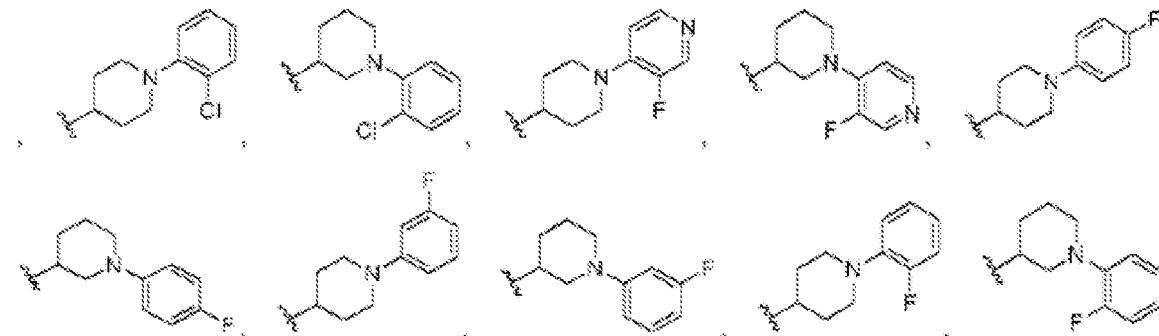
139. En la realización 139, los compuestos de la realización 136, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E , que puede ser arilo sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi.

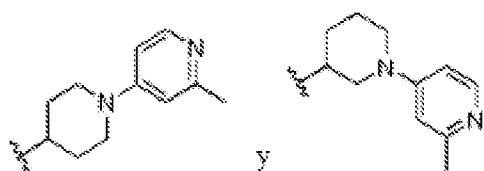
10 140. En la realización 140, los compuestos de la realización 139, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser heterociclo sustituido con un R_E , que puede ser arilo sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi y ciano.

141. En la realización 141, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 139-140, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



15





142. En la realización 142, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser,



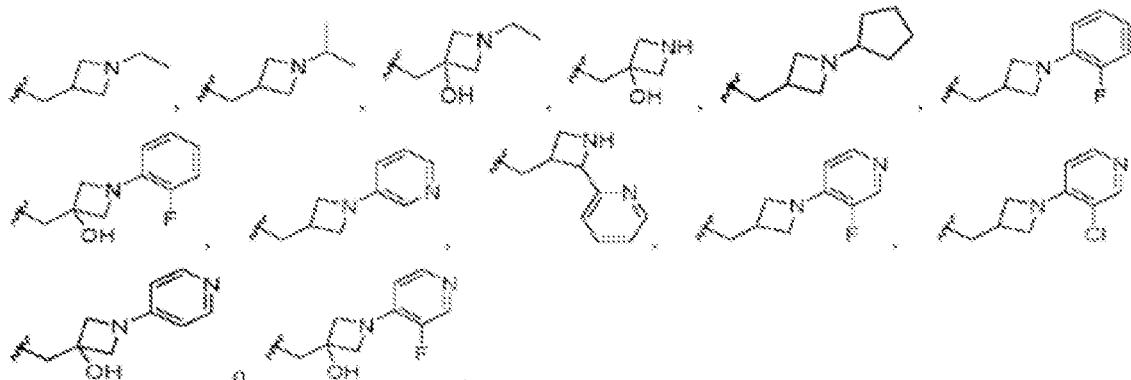
5 En algunos aspectos de la realización 142, R_{3A} puede ser . En otros aspectos de la realización 142, R_{3A} puede ser

: En aún otros aspectos de la realización 142, R_{3A} puede ser : En aún otros aspectos de la realización 142, R_{3A} puede ser .

10 143. En la realización 143, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser azetidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, azepanilmetilo o 1,4-oxazepanilmetilo.

144. En la realización 144, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente

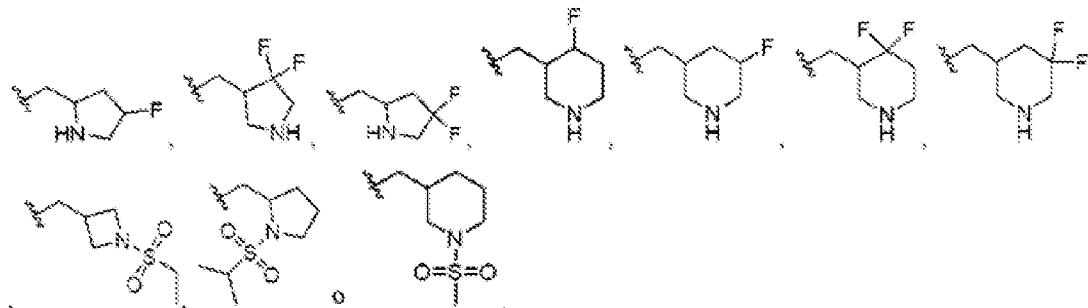
aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} se puede seleccionar de:



15

145. En la realización 145, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente

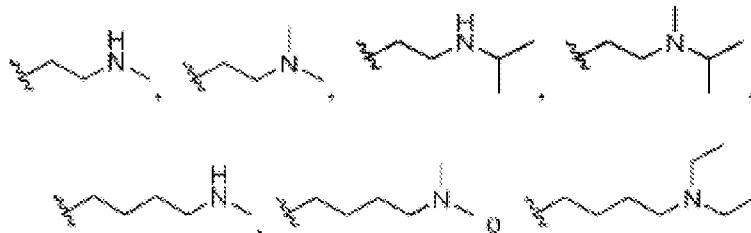
aceptable de los mismos



146. En la realización 146, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser metilo o isopropilo.

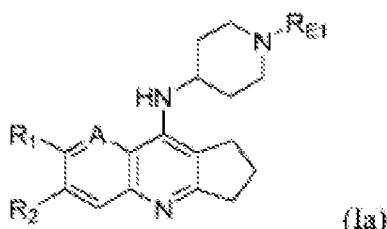
5 147. En la realización 147, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 1-81, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3A} puede ser etilo o n-butilo; cada uno de los cuales puede estar sustituido con alquilamino.

148. En la realización 148, los compuestos de la realización 147, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos en los que R_{3A} puede ser



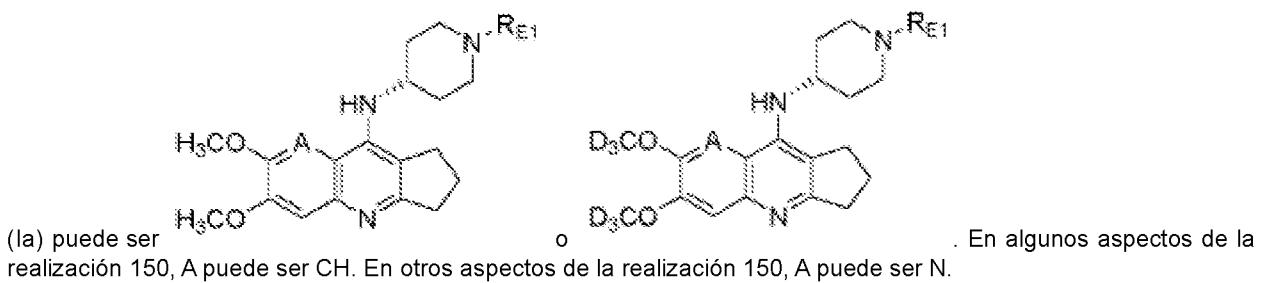
10 149. En la realización 149, los compuestos de cualquiera de las realizaciones 146-148, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{3B} puede ser hidrógeno.

15 150. En la realización 150, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

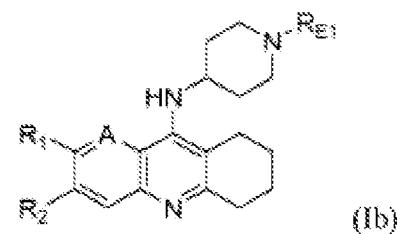


20 en el que: A puede ser CH o N; R_1 y R_2 se seleccionan de modo independiente de $-OCH_3$ y $-OCD_3$; y R_{E1} se puede seleccionar de hidrógeno, hidroxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, $-(C=O)NH_2$ o $-(C=O)N(Me)_2$), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 150, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} , puede ser un alquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser un alquilo C_1-C_3 , tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser un alquilo C_1-C_6 sustituido con un alcoxi C_1-C_6 . En algunos aspectos de la realización 150, los grupos

alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi o etoxi. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo y 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 150, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆O, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 150, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un (alquil C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 150, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 150, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heteroarilo de 6 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 150, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 150, R_{E1} puede ser un (alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 150, la estructura de la Fórmula

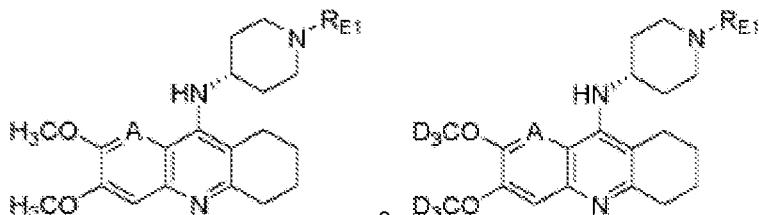


25 151. En la realización 151, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (1b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que: A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y R_{E1} se puede seleccionar de hidrógeno, hidroxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, -(C=O)NH₂ o -(C=O)N(Me)₂), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1}, puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi y etoxi. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un

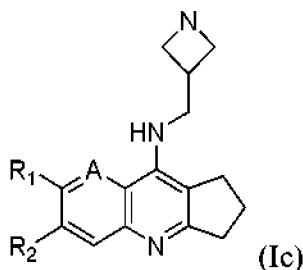
alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo y 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 151, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser a (alquilo C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 151, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclico de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 151, R_{E1} puede ser un alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 151, la estructura de la Fórmula (Ib) puede ser



En algunos aspectos de la realización

151, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 151, A puede ser N.

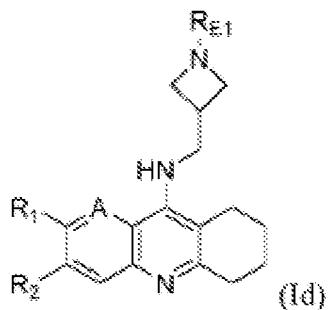
152. En la realización 152, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en la que: A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y R_{E1} se puede seleccionar de hidroxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, -(C=O)NH₂ o -(C=O)N(Me)₂), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R₁ seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1}, puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi y etoxi. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo y 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 152, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo

monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆O, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser a (alquilo C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heteroarilo de 6 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 152, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 152, R_{E1} puede ser un alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 152, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 152, A puede ser N.

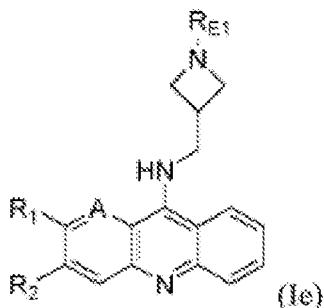
153. En la realización 153, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Id), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



20 en la que: A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y R_{E1} se puede seleccionar de hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, -(C=O)NH₂ o -(C=O)N(Me)₂), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilsulfonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroarylalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1}, puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi o etoxi. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo y 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 153, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆O, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser a (alquilo C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 153, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la

realización 153, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 153, R_{E1} puede ser un alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 153, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 153, A puede ser N.

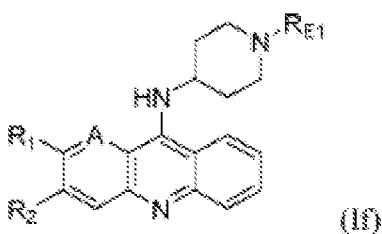
- 5 154. En la realización 154, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (le), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



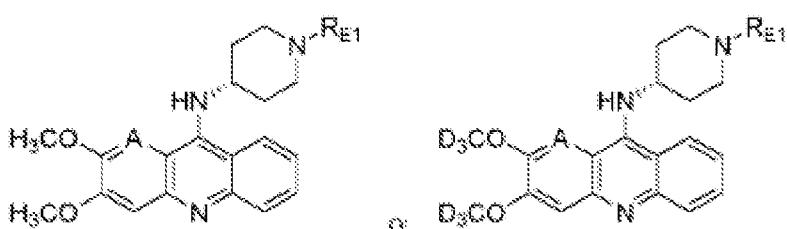
en la que: A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y R_{E1} se puede seleccionar de hidroxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxcarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, -(C=O)NH₂ o -(C=O)N(Me)₂), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R₁ seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1}, puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 154,

- 10 R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi y etoxi. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo y 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 154, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser a (alquilo C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de(alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 154, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 154, R_{E1} puede ser un alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 154, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 154, A puede ser N.

155. En la realización 155, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (lf), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que: A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y R_{E1} se puede seleccionar de hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo (por ejemplo, -(C=O)NH₂ o -(C=O)N(Me)₂), cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o bencilogli), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi), alquilsulfonilo y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_I seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi). En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser hidrógeno. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos alquilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1}, puede ser un alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo y isopropilo. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₆. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos alcoxi mencionados anteriormente pueden ser grupos alcoxi C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen metoxi y etoxi. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser un alquilo C₁-C₃ sustituido con un alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxipropilo. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser grupos cianoalquilo C₁-C₆ tal como los descriptos en la presente y que incluyen cianometilo, cianoetilo o 2-cianopropilo. En algunos aspectos de la realización 155, los halógenos mencionados anteriormente pueden ser fluoro o cloro. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser grupos cicloalquilo monocíclicos C₃-C₈ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos alquilsulfonilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser a (alquilo C₁-C₆)sulfonilo. Los ejemplos de (alquil C₁-C₆)sulfonilos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo y isopropilsulfonilo. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos arilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser un arilo C₆ tal como fenilo. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heteroarilo de 6 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 155, los grupos heterociclico mencionados anteriormente, que incluyen R_{E1} pueden ser grupos heterociclico monocíclicos de 5 a 8 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser grupos heterociclico monocíclicos de 4 a 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos aspectos de la realización 155, R_{E1} puede ser un alquil C₁-C₆)carbonilo. En algunos aspectos de la realización 155, la estructura de la Fórmula (If) puede ser



En algunos aspectos de la realización 155, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 155, A puede ser N.

156. En la realización 156 los compuestos de cualquiera de las realizaciones 150-155, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{E1} se puede seleccionar de un alquilo C₁-C₃ no sustituido y un alquilo C₁-C₃ sustituido con a alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 156, R_{E1} puede ser

metilo, etilo o n-propilo. En otros aspectos de la realización 156, R_{E1} puede ser metilo, etilo o n-propil; cada uno sustituido con metoxi o etoxi.

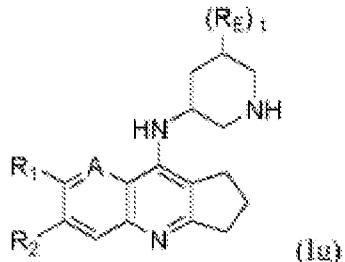
5 157. En la realización 157 los compuestos de cualquiera de las realizaciones 150-155, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{E1} se puede seleccionar de un ciclopropilo no sustituido, un ciclobutilo no sustituido, un ciclopentilo no sustituido, un ciclohexilo no sustituido y un fenilo no sustituido.

158. En la realización 158 los compuestos de cualquiera de las realizaciones 150-155, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{E1} se puede seleccionar de un no sustituido 4-membered heterociclico, un heterociclico de 5 miembros no sustituido y un heterociclico de 6 miembros no sustituido.

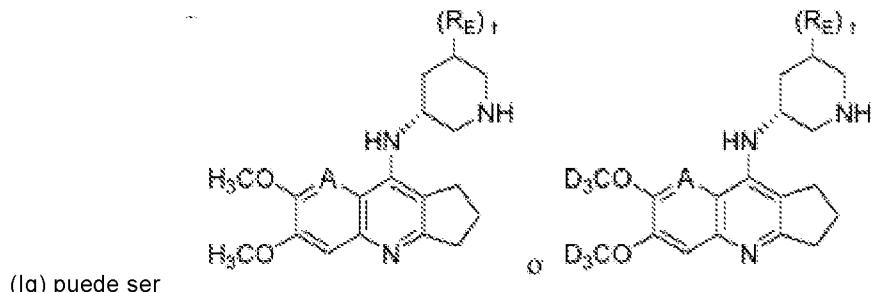
10 159. En la realización 159 los compuestos de cualquiera de las realizaciones 150-155, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{E1} se puede seleccionar de un heteroarilo de 5 miembros no sustituido y un heteroarilo de 6 miembros no sustituido.

160. En la realización 160 los compuestos de cualquiera de las realizaciones 150-155, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos en los que R_{E1} puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o fenil; cada uno de los cuales está no sustituido.

15 161. En la realización 161, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Ig), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

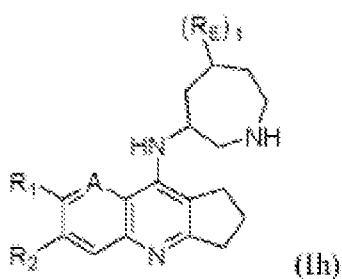


en la que A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y cada R_E se puede seleccionar de modo independiente de halógeno (tal como fluoro o cloro), alquilo (que incluye alquilo C₁-C₆) y alcoxi (que incluye alcoxi C₁-C₆); y t puede ser 0, 1 o 2. En algunos aspectos de la realización 161, A puede ser CH. En otros aspectos de la realización 161, A puede ser N. En algunos aspectos de la realización 161, cada R_E puede ser a halógeno. En algunos aspectos de la realización 161, cada R_E se puede seleccionar de modo independiente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 161, t puede ser 0. En otros aspectos de la realización 161, t puede ser 1. En aún otros aspectos de la realización 161, t puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 161, cuando t es 2, los grupos R_E pueden ser los mismos. En otros aspectos de la realización 161, cuando t es 2, los grupos R_E pueden ser los diferentes. En algunos aspectos de la realización 161, la estructura de la Fórmula



(Ig) puede ser

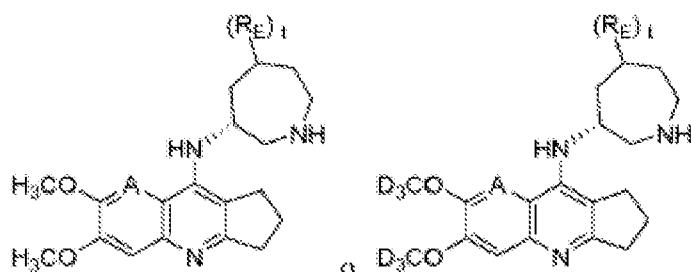
162. En la realización 162, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Ih), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



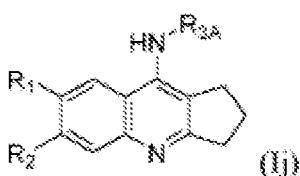
en la que A puede ser CH o N; R₁ y R₂ se seleccionan de modo independiente de -OCH₃ y -OCD₃; y cada R_E se puede seleccionar de modo independiente de halógeno (tal como fluoro o cloro), alquilo (que incluye alquilo C₁-C₆) y alcoxi (que incluye alcoxi C₁-C₆); y t puede ser 0, 1 o 2. En algunos aspectos de la realización 162, A puede ser CH.

5 En algunos aspectos de la realización 162, A puede ser N. En algunos aspectos de la realización 162, cada R_E puede ser a halógeno. En algunos aspectos de la realización 162, cada R_E se puede seleccionar de modo independiente de fluoro, cloro, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. En algunos aspectos de la realización 162, t puede ser 0. En otros aspectos de la realización 162, t puede ser 1. En aún otros aspectos de la realización 162, t puede ser 2. En algunos aspectos de la realización 162, cuando t es 2, los grupos R_E pueden ser los mismos. En otros aspectos de la realización 162, cuando t es 2, los grupos R_E pueden ser los diferentes. En algunos aspectos de la realización 162, la estructura de la

10 Fórmula (Ih) puede ser



163. En la realización 163, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son aquellos que tienen una fórmula estructural (Ij), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



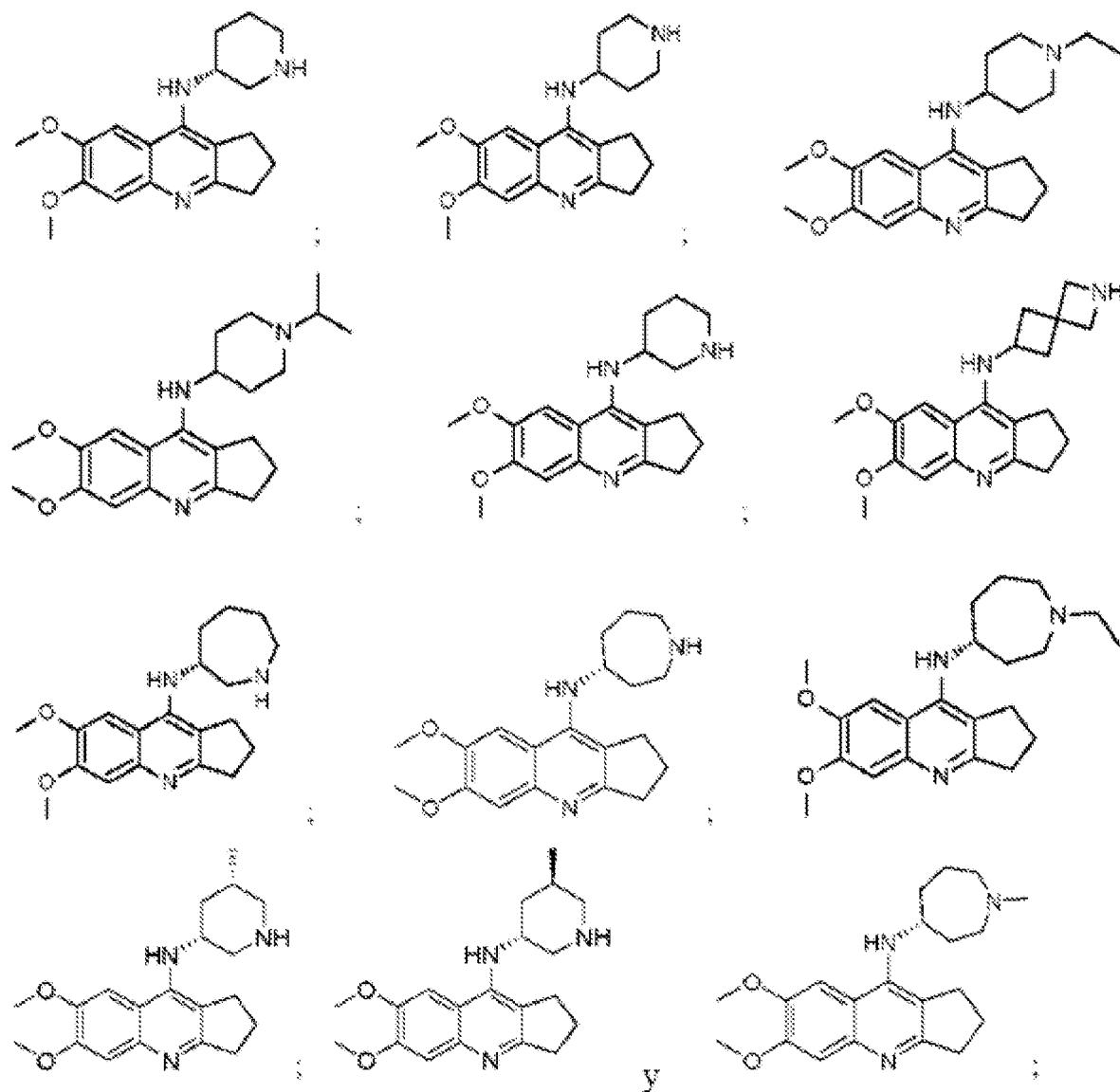
15 en la que R₁ puede ser alcoxi (opcionalmente sustituido con deuterio); R₂ puede ser alcoxi (opcionalmente sustituido con deuterio); y R_{3A} puede ser heterociclico opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 nitrógenos. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser un alcoxi no sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser un alcoxi C₁-C₃ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser metoxi. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser un alcoxi deuterado. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser un alcoxi C₁-C₃ deuterado. En algunos aspectos de la realización 163, R₁ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 163, R₂ puede ser un alcoxi no sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R₂ puede ser un alcoxi C₁-C₃ no sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R₂ puede ser metoxi. En algunos aspectos de la realización 163, R₂ puede ser un alcoxi deuterado. En algunos aspectos de la realización 163, R₂ puede ser -OCD₃. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} puede ser un heterociclico monocíclico opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 nitrógenos. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} puede ser un heterociclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 nitrógenos. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} puede ser un heterociclico monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 nitrógeno. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} se puede seleccionar de un pirrolidinilo no sustituido, un piperidinilo no sustituido y un azepanilo no sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} se puede seleccionar de un pirrolidinilo sustituido, un piperidinilo sustituido y un azepanilo sustituido. En algunos aspectos de la realización 163, R_{3A} puede ser sustituido con uno o más de los siguientes grupos seleccionados de modo independiente de alquilo C₁-C₃

(opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃), cicloalquilo C₃-6, heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, (alquil C₁-6)carbonilo y (alquil C₁-C₆)sulfonilo.

164. En la realización 164, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son los compuestos listados en la Tabla 1.

5 165. En la realización 165, los compuestos de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son los compuestos listados en la Tabla 2.

166. En la realización 166, los compuestos de la realización 1, son los compuestos seleccionados de:



una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de cualquiera de los anteriores.

10 167. La realización 167, proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 168. La realización 168, proporciona un compuesto para usar en un método de inhibición de G9a, el método que comprende poner en contacto una célula que contiene G9a con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de este modo se inhibe la actividad de G9a.

169. En la realización 169, la célula de la realización 168 puede ser una célula cancerosa.
170. La realización 170, proporciona un compuesto para usar en un método para mejorar y/o tratar una hemoglobinopatía, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167 a un sujeto que lo necesita.
- 5 171. En la realización 171, la hemoglobinopatía de la realización 170 puede ser anemia falciforme o betatalasemia.
- 10 172. La realización 172, proporciona un compuesto para usar en un método para mejorar y/o tratar un cáncer, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167 a un sujeto que lo necesita.
- 15 173. En la realización 173, el cáncer de la realización 172 se puede seleccionar de: un cáncer colorrectal; un cáncer de osteosarcoma; una leucemia linfoblástica aguda(ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor carciñoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma basocelular de piel; un cáncer de vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer óseo (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno; un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial-linfoma de Burkitt; un tumor cardíaco; un tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer colorrectal; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células T; un carcinoma ductal in situ (DCIS); un cáncer de endometrio (cáncer uterino); un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer óseo); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un cáncer de ojo; un melanoma intraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompas de Falopio; un histiocitoma fibroso óseo; un cáncer de vesícula biliar; un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (sarcoma de tejidos blandos); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor ovárico de células germinales; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis de células de Langerhans; un linfoma de Hodgkin; un cáncer hipofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un melanoma intraocular; un tumor de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer laríngeo (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia; un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); un mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); un carcinoma del tracto medio con afectación del gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), síndromes de neoplasia endocrina múltiple; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico; una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello);
- 20 40 un cáncer nasofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo-neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; un cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; un cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor hipofisario; una neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; un blastema pleuropulmonar; un cáncer de embarazo y mama; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un cáncer recurrente; un rabdomiosarcoma (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un sarcoma uterino; un síndrome de Sézary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un sarcoma de tejidos blandos; un carcinoma de células escamosas de la piel; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un linfoma (micosis fungoide y síndrome de Sézary); un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo; un cáncer orofaríngeo; un cáncer hipofaríngeo; un timoma y carcinoma tímico; un cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer de vagina; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y un tumor de Wilms.
- 45 55 174. En la realización 174, el cáncer de cualquiera de las realizaciones 172-173 se puede seleccionar de: un síndrome mielodisplásico (MDS); una leucemia mieloide aguda (AML); un cáncer de ovario; un cáncer de colon; y un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

175. La realización 175, proporciona un compuesto para usar en un método para mejorar y/o tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167 a un sujeto que lo necesita.

5 176. En la realización 176, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de la realización 175 se puede seleccionar de: artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis linfocitaria, colitis colagenosa, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollosos subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga 10 crónica y vasculitis.

177. En la realización 177, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de cualquiera de las realizaciones 175- 176 se puede seleccionar de: enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria y enfermedad de injerto contra huésped.

15 178. La realización 178, proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1- 166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de G9a en una célula.

179. En la realización 179, la célula de la realización 178 puede ser una célula cancerosa.

180. La realización 180, proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1- 166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167, para mejorar y/o tratar una hemoglobinopatía.

20 181. En la realización 181, la hemoglobinopatía de la realización 180 puede ser anemia falciforme o betatalasemia.

182. La realización 182, proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1- 66, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167, para mejorar y/o tratar un cáncer.

25 183. En la realización 183, el cáncer de la realización 182 se puede seleccionar de: un cáncer colorrectal; un cáncer de osteosarcoma; una leucemia linfoblástica aguda(ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor carcinoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma basocelular de piel; un cáncer de vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer 30 óseo (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno; un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial-linfoma de Burkitt; un tumor cardíaco; un tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer colorrectal; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células 35 T; un carcinoma ductal in situ (DCIS); un cáncer de endometrio (cáncer uterino); un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer óseo); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un cáncer de ojo; un melanoma intraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompas de Falopio; un histiocitoma fibroso óseo; un cáncer de vesícula biliar; un tumor 40 del estroma gastrointestinal (GIST) (sarcoma de tejidos blandos); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracraneal de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor ovárico de células germinales; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis de células de Langerhans; un linfoma de Hodgkin; un cáncer hipofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un melanoma intraocular; un tumor de células de los 45 islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer laríngeo (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia; un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); un mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); un 50 carcinoma del tracto medio con afectación del gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), síndromes de neoplasia endocrina múltiple; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico; una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo-neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; un cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer 55

de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; un cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor hipofisario; una neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; un blastema pleuropulmonar; un cáncer de embarazo y mama; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un cáncer recurrente; un rabdomiosarcoma (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un sarcoma uterino; un síndrome de Sézary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un sarcoma de tejidos blandos; un carcinoma de células escamosas de la piel; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un linfoma (micosis fungoide y síndrome de Sézary); un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo; un cáncer orofaríngeo; un cáncer hipofaríngeo; un timoma y carcinoma tímico; un cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer de vagina; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y tumor de Wilms.

5 184. En la realización 184, el cáncer de cualquiera de las realizaciones 182-183 se puede seleccionar de: un síndrome mielodisplásico (MDS); una leucemia mieloide aguda AML); un cáncer de ovario; un cáncer de colon; y un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

10 185. La realización 185, proporciona una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167, para mejorar y/o tratar una enfermedad autoinmune o inflamatoria.

15 186. En la realización 186, una enfermedad autoinmune o inflamatoria de la realización 185 se puede seleccionar de: artritis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, colitis granulomatosa, colitis linfoцитaria, colitis colagenosa, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, trastornos ampollosos subepidérmicos, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, lupus cutáneo, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica y vasculitis.

20 187. En la realización 187, la enfermedad autoinmune o inflamatoria de cualquiera de las realizaciones 185- 186 se puede seleccionar de: enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, cirrosis biliar primaria y enfermedad de injerto contra huésped.

25 188. La realización 188 proporciona un compuesto para usar en un método de inhibición de la actividad de GLP, el método que comprende poner en contacto una célula que contiene GLP con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de este modo se inhibe la actividad de GLP.

30 189. La realización 189 proporciona un compuesto para usar en un método para aumentar los niveles de proteína de la hemoglobina fetal (HbF), el método que comprende poner en contacto una célula caracterizada por tener una producción alterada de la β -globina con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de este modo se aumentan los niveles de proteína de hemoglobina fetal (HbF).

35 190. La realización 190 proporciona un compuesto para usar en un método de inhibición de la polimerización de moléculas de hemoglobina S, el método que comprende poner en contacto una célula caracterizada por tener una mutación de la hemoglobina S con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de este modo se inhibe la polimerización de las moléculas de hemoglobina S.

40 191. La realización 191 proporciona un compuesto para usar en un método de inhibición de la actividad de G9a en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto que padece una enfermedad tratable con hemoglobina fetal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 192. La realización 192 proporciona un compuesto para usar en un método de inhibición de actividad de GLP en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto que padece una enfermedad tratable con hemoglobina fetal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 193. La realización 193 proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad, el método que comprende administrar al sujeto que padece una enfermedad tratable con hemoglobina fetal una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167.

194. La realización 194 proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por producción alterada de β -globina, el método que comprende administrar al sujeto que padece la enfermedad caracterizada por producción alterada de β -globina una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la realización 167.

5

195. En la realización 195, la enfermedad de la realización 194 puede ser beta-talasemia.

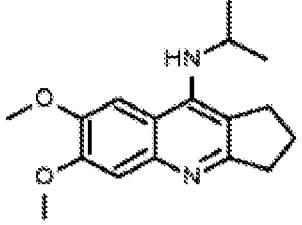
196. La realización 196 proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad caracterizada por aumento de concentración de las moléculas de hemoglobina S polimerizadas, el método que comprende administrar al sujeto que padece la enfermedad caracterizada por aumento de concentración de las moléculas de hemoglobina S polimerizadas una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-166, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

197. En la realización 197, la enfermedad de la realización 196 puede ser anemia falciforme.

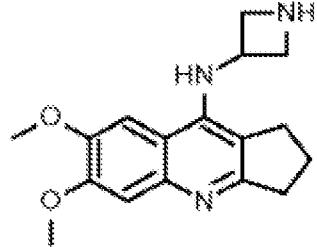
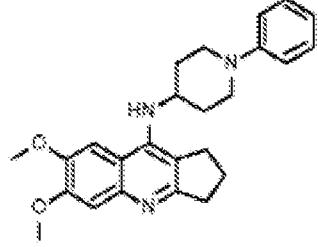
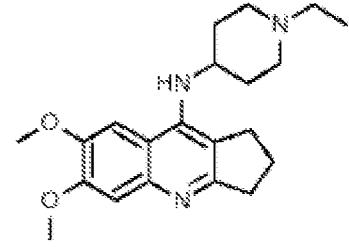
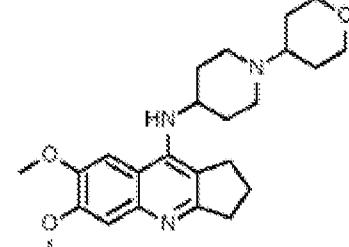
15 Los compuestos de Fórmula (I) representativos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se describen en las siguientes Tablas 1 y 2. Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon como una base libre o en forma de sal, por ejemplo, con ácido fórmico, HCl o ácido trifluoroacético.

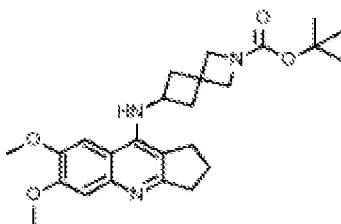
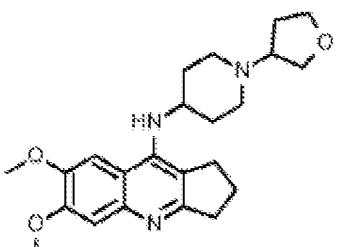
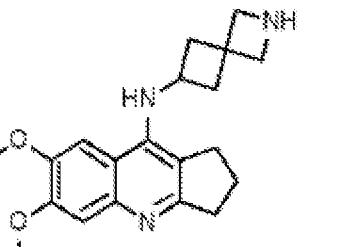
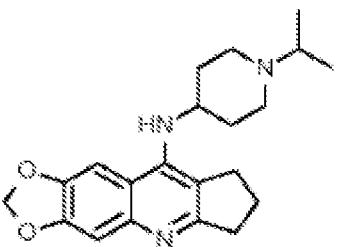
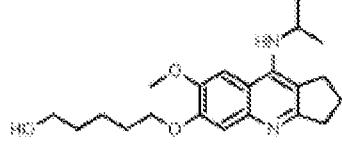
Tabla 1

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
1		6,7-dimethoxy-N-(propan-2-ilo)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	287

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
2		7-methoxy-N-methyl-6-propoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	287,2
3		7-methoxy-6-(3-methoxypropoxy)-N-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	317,3
4		6-(2-ethoxyethoxy)-7-methoxy-N-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	317,2
5		N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]methane	370,4
6		2-[2-[(7-methoxy-9-[(propan-2-yl)amino]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)oxy]ethoxy]ethanol	361,2
7		N-[(azetidin-3-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	314,2

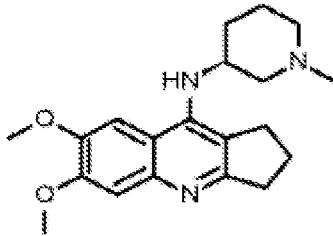
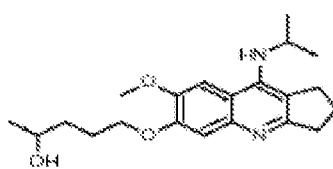
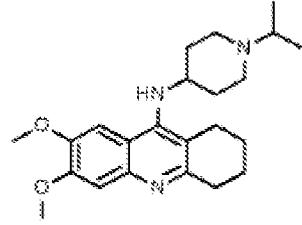
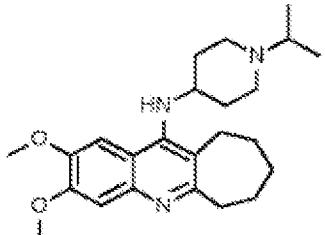
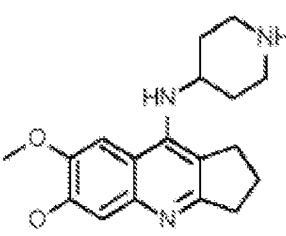
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
8		N-[(azetidin-2-il)metil]-6,7- dimetoxi-1H,2H,3H- ciclopenta[b]quinolin-9-amina	314,2
9		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H- ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-4- amina	342,3
10		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H- ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin- 3-amina	328,3
11		6,7-dimetoxi-N-[(1-metilazetidin- 3-il)metil]-1H,2H, 3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina	328,3
12		3-(6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-cyclopenta[b]quinolin-9-il)amino)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo	400,5

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
13		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl} azetidin- 3-amina	300,2
14		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-fenilpiperidin-4- amina	404,4
15		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylpiperidin-4- amina	356,4
16		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(oxan- 4- il)piperidin-4-amina	412,5

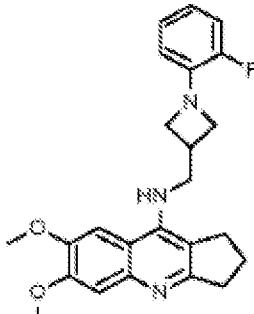
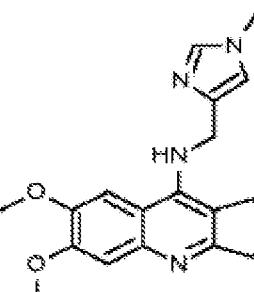
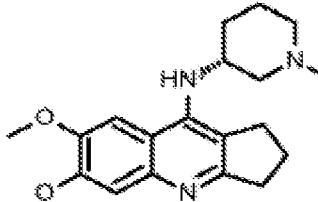
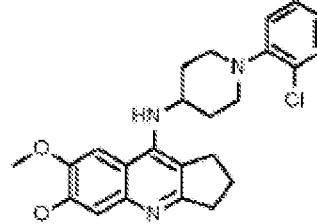
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
17		6-((6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato de tert-butilo	440,2
18		N-((6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-(oxolan-3-yl)piperidin-4-amina	398,4
19		N-((6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amina	340,2
20		N-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-12,14-dioxa-2-azatetraciclo[7.7.0.0^3,7,0^11,15]hexadeca-1(9),2,7,10,15-pentaen-8-amina (ejemplo de referencia)	354,3
21		5-((7-metoxi-9-((propan-2-yl)amino)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)oxy)pentan-1-ol	359,2

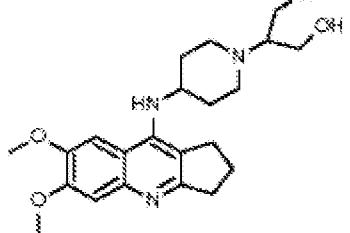
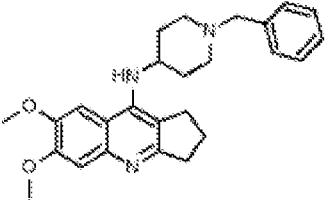
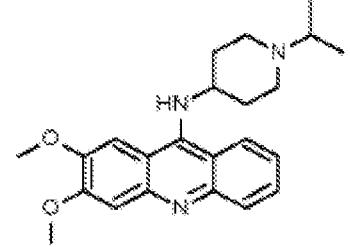
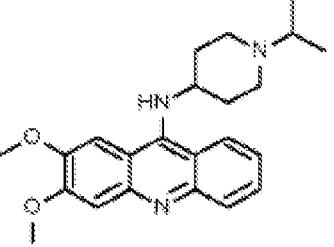
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
22		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-4-il)piperidin-4-amina	405,3
23		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-3-il)piperidin-4-amina	405,3
24		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-2-il)piperidin-4-amina	405,2
25		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina	422,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
26		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(2-fluorofenil)piperidin-4-amina	422,4
27		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylazetidin-3-amina	328,4
28		(3 S)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl} piperidin- 3-amina	328,3
29		(3R)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl} piperidin- 3-amina	328,3

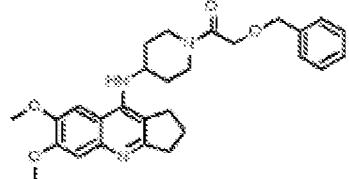
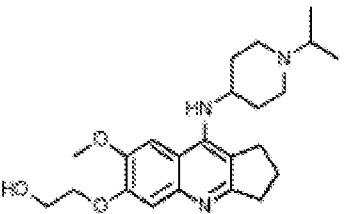
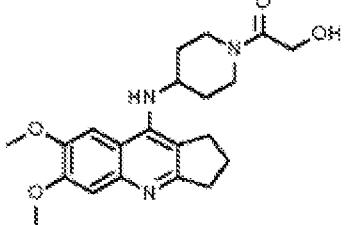
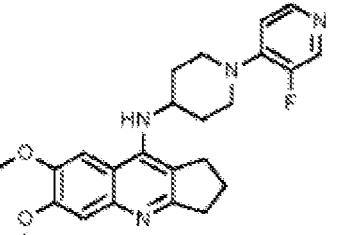
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
30		(3 S)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-3-amina	342,4
31		5-({7-metoxi-9-[(propan-2-il)amino]-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} oxi)pentan-2-ol	359,2
32		6,7-dimethoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,2,3,4- tetrahidroacridin-9-amina	384,3
33		N- {2,3-dimethoxy- 6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina	398,2
34		N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin- 4-amina	328,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
35		7-methoxy-9-[(1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl)amino]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-ol	356,4
36		N-[6-(difluoromethoxy)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(propan-2-yl)piperidin-4-amina	406,3
37		N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-(4-fluorophenyl)piperidin-4-yl]methane	422,4
38		N-[(3-(dimethylamino)cyclobutyl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	356,2
39		N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl]methane	384,1

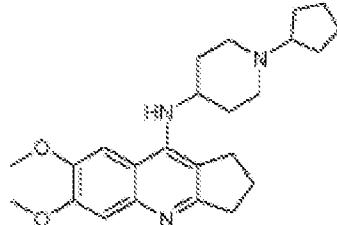
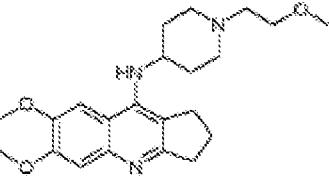
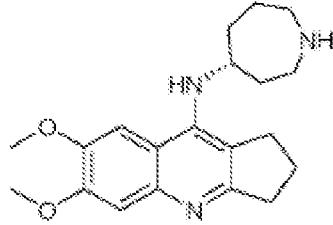
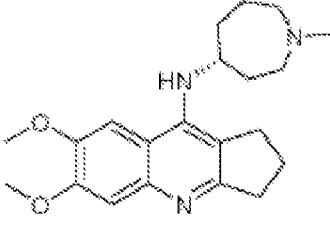
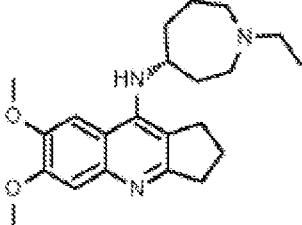
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
40		N- {[1-(2-fluorofenil)azetidin-3-il]metilo} -6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	408,2
41		N- {[1-(2-fluorofenil)azetidin-3-il]metilo} -6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	339,1
42		(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-3-amina	342,2
43		1-(2-clorofenil)-N-{6,7- dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin- 4-amina	438,2

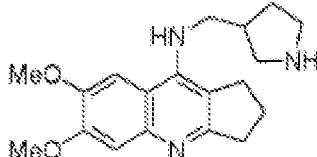
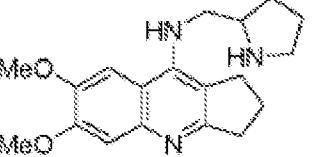
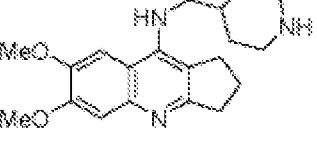
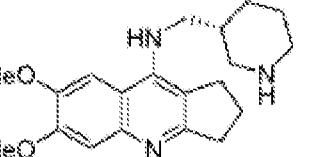
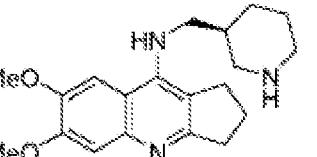
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
44		3-cloro-2- [4- ({6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9- il}amino)piperidin-1-il] propan-1-ol	420,3
45		1-bencil-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina	418,4
46		2,3-dimethoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]acridin-9-amina	380,2
47		2,3-dimethoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]acridin-9-amina	380,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
48		(3R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl} azepan-3-amina	342,3
49		N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(2-methoxyphenyl)piperidin-4-amina	434,3
50		1-(3-chlorophenyl)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl} piperidin-4-amina	438,2, 440,3
51		3-[(7-methoxy-9-{[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)oxi]propan-1-ol	414,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
52		2-(benciloxi)-1-[4-(6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il) amino)piperidin-1-il]etan-1-ona	476,9
53		2-[(7-metoxi-9-[(1-(propan-2-il)piperidin-4-il)amino]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ilo)oxi]etan-1-ol	400,2
54		1-[4-(6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il) amino)piperidin-1-il]-2-hidroxi etan-1-ona	386,1
55		N-(6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)-1-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-4-amina	423,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
56		1-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-il)-1-(piperidin-4-yl)urea	370,8
57		N-(6-cyclopropyl-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-il)-N-(propan-2-yl)piperidin-4-amina	380,2
58		4-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-il)amino)piperidin-1-carboxamida	370,9
59		1-(2,3-difluorofenil)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-il)piperidin-4-amina	440,3

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
60		1-ciclopentil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina	396,2
61		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(2-metoxietil)piperidin-4-amina	386,1
62		(4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} azepan-4-amina	342,2
63		(4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilazepan-4-amina	356,1
64		(4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-etilazepan-4-amina	370,3

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
65		6,7-dimetoxi-N-[(pirrolidin-3-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	328,1
66		6,7-dimetoxi-N-[(pirrolidin-2-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	328,1
67		6,7-dimetoxi-N-[(piperidin-4-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	342,1
68		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-piperidin-3-il]metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	342,0
69		6,7-dimetoxi-N-[(3S)-piperidin-3-il]metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina	342,0

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
134		N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]-1-(propan-2-yl)piperidin-4-amine	371,2
149		(3R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]piperidin-3-amine	329,2
163		(4R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]azepan-4-amine	343,2
164		(3R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]methylpiperidin-3-amine	343,2
165		(4R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]methylazepan-4-amine	357,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
286		(3R,5S)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-5-methylpiperidin-3-amine	342,2
402		(3R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]azepan-3-amine	343,2
403		6,7-dimethoxy-N-{2-[(propan-2-yl)amino]ethyl}-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	330,1
404		(3R)-N-[2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl]-1-methylazepan-3-amine	357,5
405		(3R)-N-[6,7-di(2H3)metoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-3-amine	334

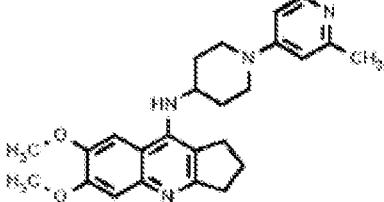
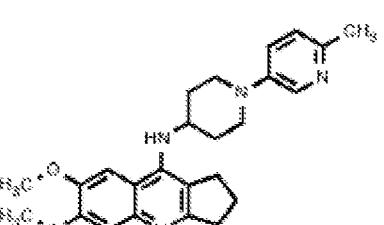
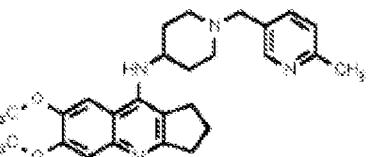
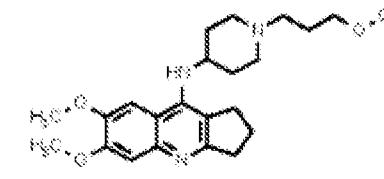
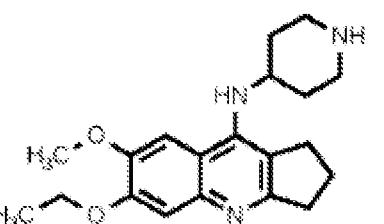
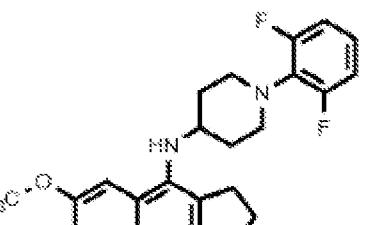
Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
406		(3R)-N-[6,7-di(2H ₃)etoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-3-amina	356,1
407		(3R)-N-[6-ethoxy-7-methoxy-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-3-amina	341,9
408		(3S,5R)-N-[6,7-dimethoxy-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-methylpiperidin-3-amina	342,2
409		(3R,5R)-N-[6,7-dimethoxy-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-methylpiperidin-3-amina	342,2
410		(3R)-N-[6,7-dimethoxy-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5,5-difluoropiperidin-3-amina	364,2

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
411		N-[(2S,4S)-4-fluoropiperidin-2-yl]methyl-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine	346,1
412		(3R,5S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)fluoropiperidin-3-yl]piperidin-3-amine	346,1
413		(3S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)5,5-difluoropiperidin-3-yl]piperidin-3-amine	364,1
414		(3R)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)5,5-dimethylpiperidin-3-yl]piperidin-3-amine	356,2
415		(3S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)5,5-dimethylpiperidin-3-yl]piperidin-3-amine	356,3

Nº	Estructura	Nombre IUPAC	MS experimental
416		(3R,5R)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-5-fluoropiperidin-3-amine	346,3

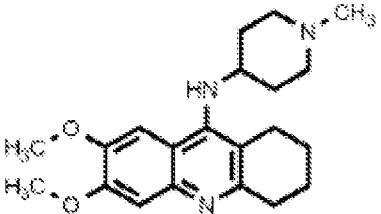
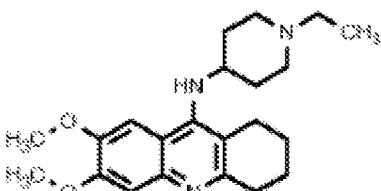
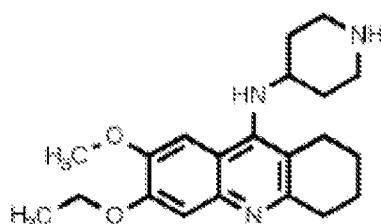
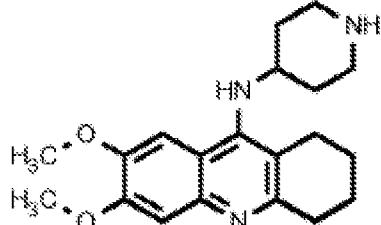
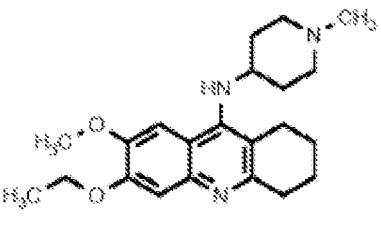
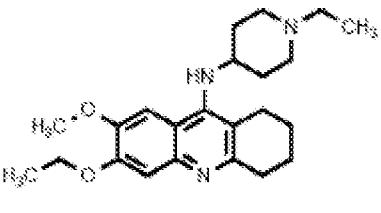
Tabla 2

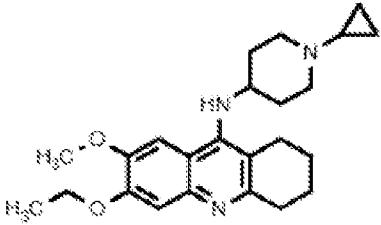
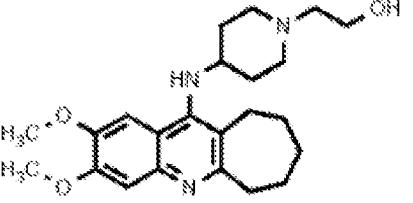
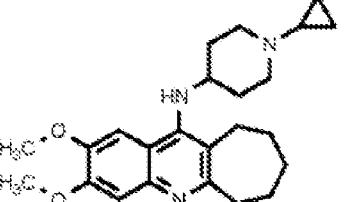
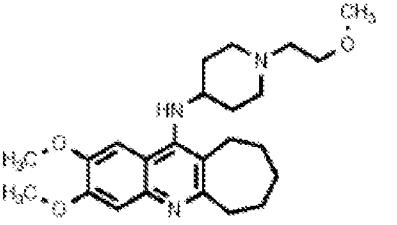
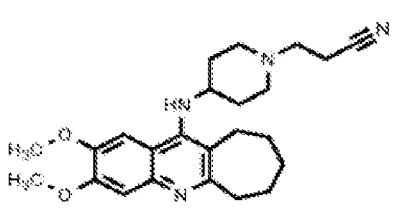
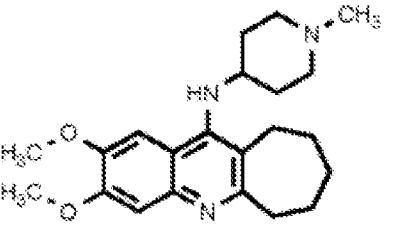
Nº.	Estructura	Nombre IUPAC
70		1-cyclopropyl-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)piperidin-4-amina
71		1-cyclobutyl-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)piperidin-4-amina
72		N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-(2-methoxethyl)piperidin-4-amina
73		3-[4-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]propanonitrile

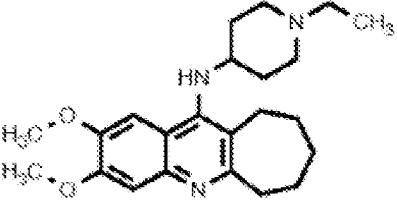
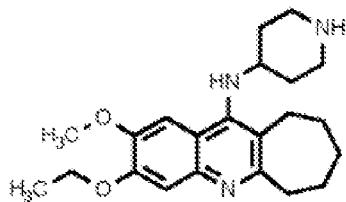
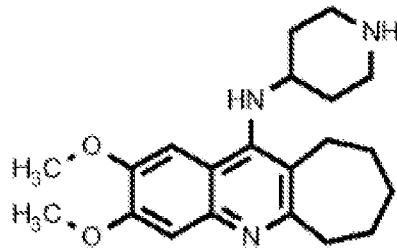
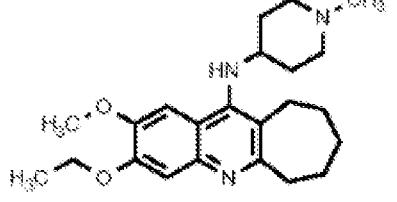
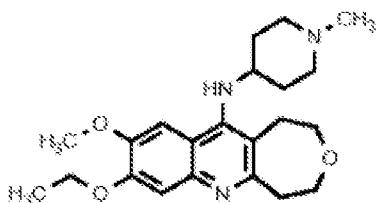
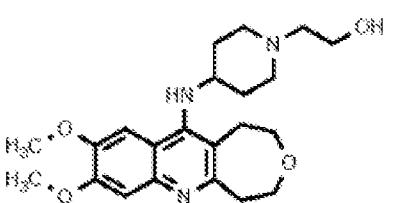
74		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin- 9-il}-1-(2- metilpiridin-4-il)piperidin-4-amina
75		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin- 9-il}-1-(6- metilpiridin-3-il)piperidin-4-amina
76		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin- 9-il}-1-[(6- metilpiridin-3-il)metilo]piperidin-4-amina
77		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin- 9-il}-1-(3- metoxipropil)piperidin-4-amina
78		N-{6-etoxi-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina
79		1-(2,6-difluorofenil)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H- ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina

80		1-(2,4-difluorofenil)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina
81		1-(2,5-difluorofenil)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-4-amina
82		2-[4-(6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino]piperidin-1-il]benzonitrilo
83		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-propilpiperidin-4-amina
84		2-[4-(6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino]piperidin-1-il]etan-1-ol
85		N-{6-etoxi-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-4-amina

86		N-{6-ethoxy-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylpiperidin-4-amina
87		N-{6-ethoxy-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(2-methoxetyl)piperidin-4-amina
88		2-{4-[(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino]piperidin-1-yl}ethan-1-ol
89		N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
90		6,7-dimethoxy-N-[1-(2-methoxetyl)piperidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
91		3-{4-[(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)amino]piperidin-1-yl}propanonitrile

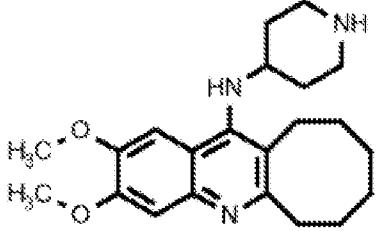
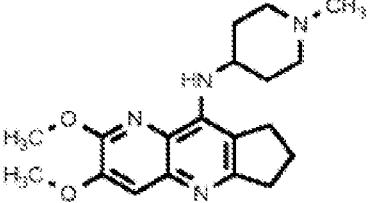
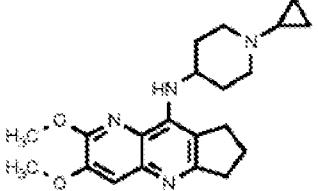
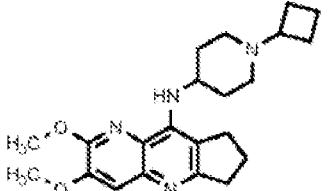
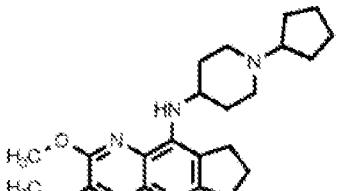
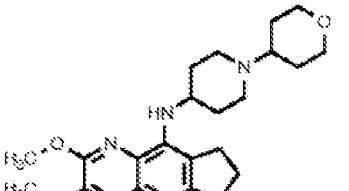
92		6,7-dimethoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine
93		N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine
94		6-ethoxy-7-methoxy-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine
95		6,7-dimethoxy-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine
96		6-ethoxy-7-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine
97		6-ethoxy-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amine

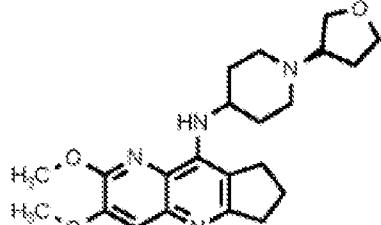
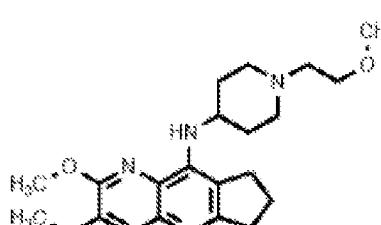
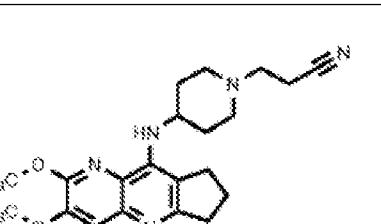
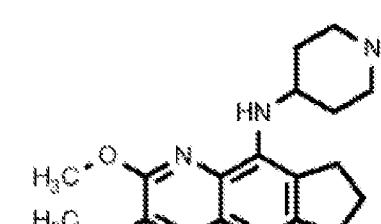
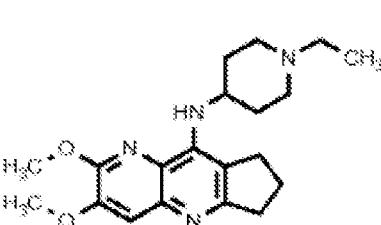
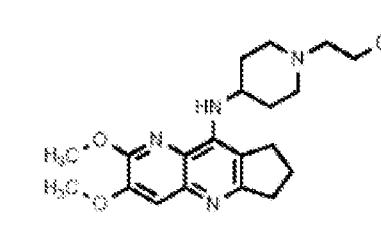
98		N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-6-etoxi-7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
99		2-[4-({2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]etan-1-ol
100		1-ciclopropil-N-{2,3-dimetoxi- 6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina
101		N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-(2- metoxietil)piperidin-4-amina
102		3-[4-({2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
103		N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina

104		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]quinolin-11-yl}-1-ethylpiperidin-4-amine
105		N- {3-ethoxy-2-methoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-yl} piperidin-4-amine
106		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]quinolin-11-yl} piperidin-4-amine
107		N- {3-ethoxy-2-methoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-yl}-1-methylpiperidin-4-amine
108		N-{8-ethoxy-9-methoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-yl}-1-methylpiperidin-4-amine
109		2-[4-({8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-yl} amino)piperidin-1-yl]ethan-1-ol

110		1-ciclopropil-N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H, 5H- oxepino[4,5-b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina
111		N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il}-1-(2-metoxietil)piperidin-4-amina
112		3-[4-({8,9-dimetoxi-1H,2H,4H, 5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
113		N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina
114		N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il}-1-etilpiperidin-4-amina
115		N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina

116		2-[4-({2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H,10H,11H-cicloocta[b]quinolin-12-il} amino)piperidin-1-il]etan-1-ol
117		1-ciclopropil-N-{2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H,10H,11H-cicloocta[b]quinolin-12-il} piperidin-4-amina
118		N- {2,3-dimetoxy-6H, 7H, 8H, 9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il}-1-(2- metoxietil)piperidin-4-amina
119		3-[4-({2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H,10H,11H-cicloocta[b]quinolin-12-il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
120		N- {2,3-dimetoxy-6H, 7H, 8H, 9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il}-1-metilpiperidin-4-amina
121		N- {2,3-dimetoxy-6H, 7H, 8H, 9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il}-1-etilpiperidin-4-amina

122		N- {2,3-dimethoxy-6H, 7H, 8H, 9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il} piperidin-4-amina
123		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il}-1-metilpiperidin-4-amina
124		1-ciclopropil-N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridin-9-il} piperidin-4-amina
125		1-ciclobutil-N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridin-9-il} piperidin-4-amina
126		1-ciclopentil-N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridin-9-il} piperidin-4-amina
127		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il}-1-(oxan-4-il)piperidin-4-amina

128		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-(oxolan-3-yl)piperidin-4-amine
129		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-amine
130		3-[4-(2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl)amino]propanonitrilo
131		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}piperidin-4-amine
132		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-ethylpiperidin-4-amine
133		N-{2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-propylpiperidin-4-amine

135		2-[4-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il)amino]piperidin-1-il]etan-1-ol
136		N-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H-ciclohexa[b]1,5-naftiridin-10-il)-1-metilpiperidin-4-amina
137		1-ciclopropil-N-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H-ciclohexa[b]1,5-naftiridin-10-il)piperidin-4-amina
138		1-ciclobutil-N-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H-ciclohexa[b]1,5-naftiridin-10-il)piperidin-4-amina
139		1-ciclopentil-N-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H-ciclohexa[b]1,5-naftiridin-10-il)piperidin-4-amina
140		N-(2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H-ciclohexa[b]1,5-naftiridin-10-il)-1-(oxan-4-il)piperidin-4-amina

141		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5- naftiridin-10- il}-1-(oxolan-3-il)piperidin-4-amina
142		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5- naftiridin-10- il}-1-(2-metoxi etil)piperidin-4-amina
143		3-[4-({2,3-dimetoxi-6H,7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5-naftiridin-10- il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
144		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5- naftiridin-10- il}piperidin-4-amina
145		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5- naftiridin-10- il}-1-ethylpiperidin-4-amina
146		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5- naftiridin-10- il}-1-propilpiperidin-4-amina

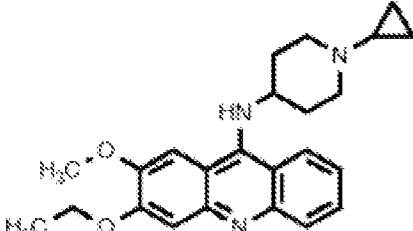
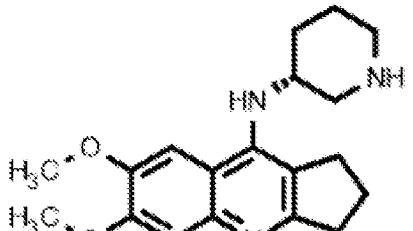
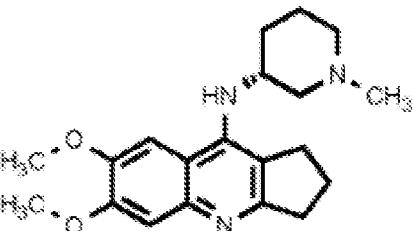
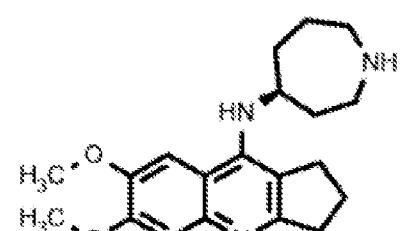
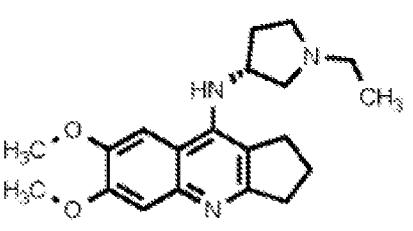
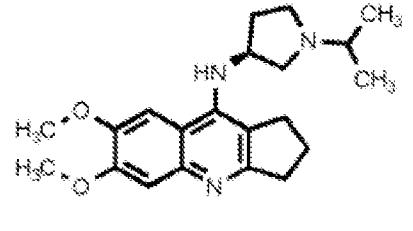
147		N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5-naftiridin-10-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina
148		2- [4- {2,3-dimetoxi-6H,7H, 8H, 9H-ciclohexa[b] 1,5-naftiridin-10-il} amino]propan-1-ol
150		N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b] 1,5-naftiridin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina
151		1-ciclopropil-N- {2,3-dimetoxi- 6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b] 1,5-naftiridin- 1 1-il}piperidin-4-amina
152		1-ciclobutil-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b] 1,5-naftiridin-11-il} piperidin-4-amina
153		1-ciclopentil-N- {2,3-dimetoxi-6H, 7H, 8H,9H, 10H-ciclohepta[b] 1,5-naftiridin-11-il} piperidin-4-amina

154		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-4-(oxolan-3-yl)piperazin-1-amine
155		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-1-(oxolan-3-yl)piperidin-4-amine
156		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-1-(2-methoxethyl)piperidin-4-amine
157		3-[4-({2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl} amino)piperidin-1-yl]propanonitrile
158		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}piperidin-4-amine
159		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-1-ethylpiperidin-4-amine

160		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-1-propilpiperidin-4-amina
161		N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl}-1-(propan-2-yl)piperidin-4-amina
162		2-[4-({2,3-dimethoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]1,5-naftiridin-11-yl} amino)piperidin-1-yl]ethan-1-ol
166		(3R)-N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-ethylpiperidin-3-amina
167		(4R)-N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-ethylazepan-4-amina
168		(3R)-N- {2,3-dimethoxy-6H,7H,8H-cyclopenta[b]1,5-naftiridin-9-yl}-1-propilpiperidin-3-amina

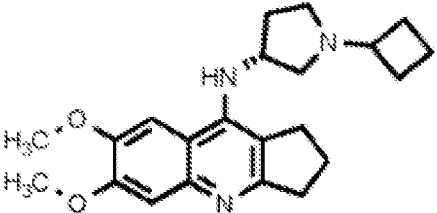
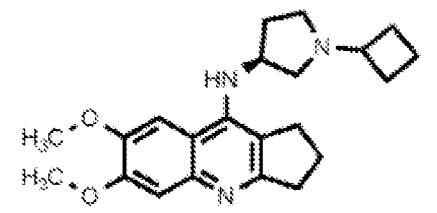
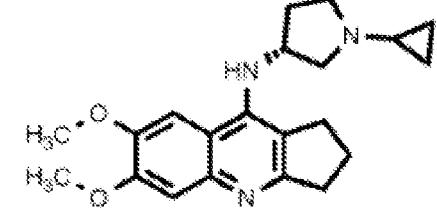
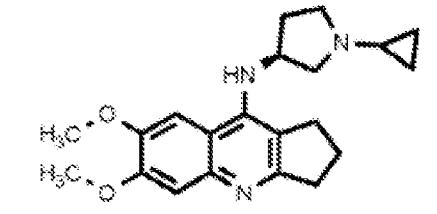
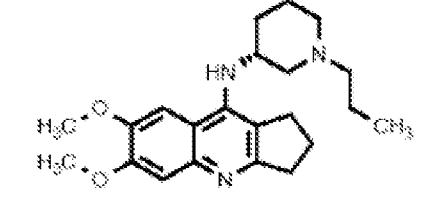
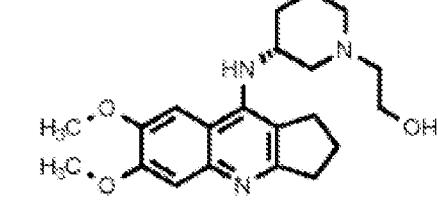
169		(4R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5- naftiridin-9-il}-1-propilazepan-4-amina
170		(3 R)-1-ciclopropil-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5- naftiridin-9-il}piperidin-3-amina
171		(4R)-1-ciclopropil-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5- naftiridin-9-il}azepan-4-amina
172		2-{4-[(2,3-dimetoxiacridin-9-il)amino]piperidin-1-il}etan-1-ol
173		N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2,3-dimetoxiacridin-9-amina
174		2,3-dimetoxi-N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]acridin-9-amina

175		3-{4-[(2,3-dimetoxiacridin-9-il)amino]piperidin-1-il}propanonitrilo
176		2,3-dimetoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)acridin-9-amina
177		3-etoxi-2-metoxi-N-(piperidin-4-il)acridin-9-amina
178		2,3-dimetoxi-N-(piperidin-4-il)acridin-9-amina
179		3-etoxi-2-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)acridin-9-amina
180		3-etoxi-N-(1-etylpiriperidin-4-il)-2- metoxiacridin-9-amina

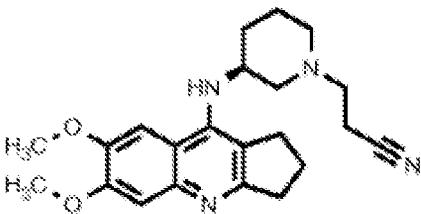
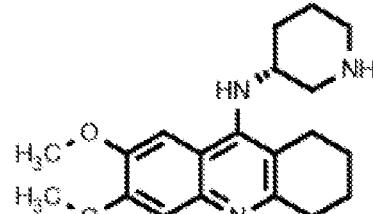
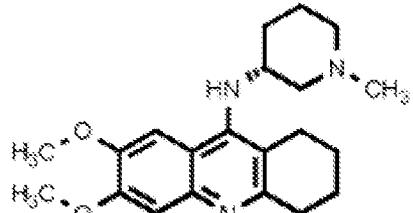
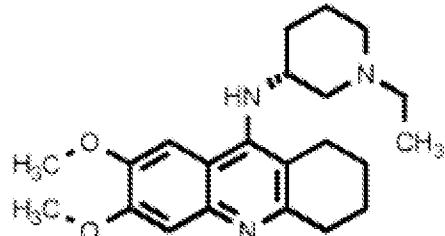
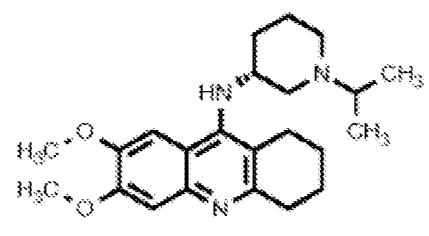
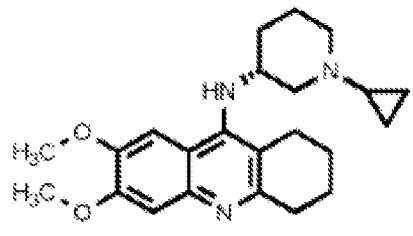
181		N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-etoxi-2-metoxiacridin-9-amina
182		(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-3-amina
183		(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-3-amina
184		(4S)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azepan-4-amina
185		(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-etilpirrolidin-3-amina
186		(3S)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(propan-2-il)pirrolidin-3-amina

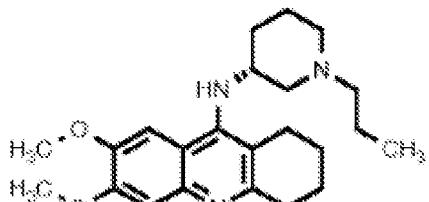
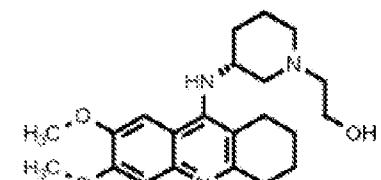
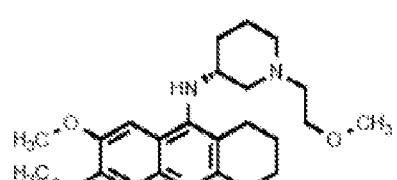
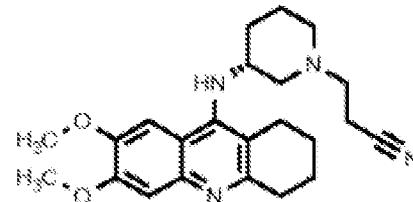
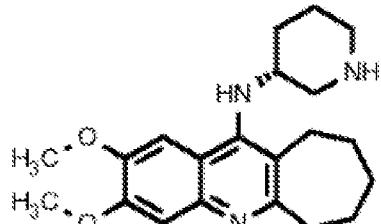
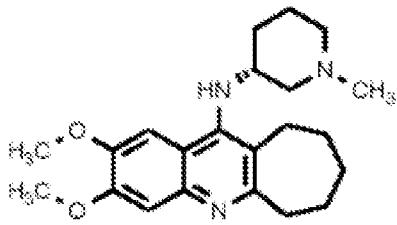
187		(3R)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1- etilpiperidin-3-amina
188		(3R)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1- (propan-2-il)piperidin-3-amina
189		(3R)-1-ciclopropil-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-3-amina
190		(3R)-1-ciclobutil-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} piperidin-3-amina
191		(4R)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1- metilazepan-4-amina
192		(4S)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1- metilazepan-4-amina

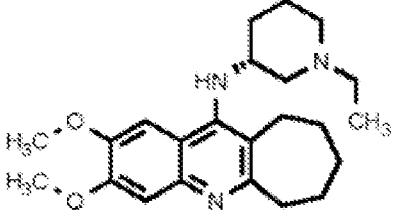
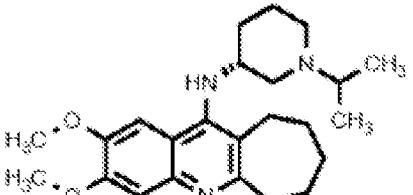
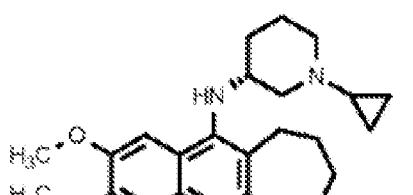
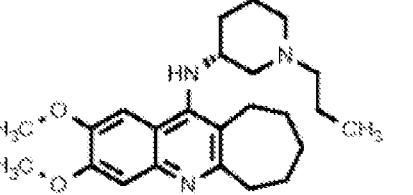
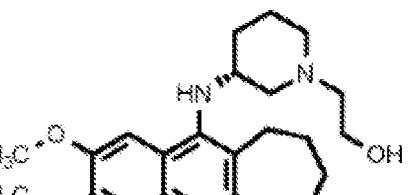
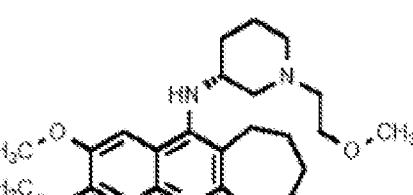
193		(4R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylazepan-4-amine
194		(4S)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylazepan-4-amine
195		(4R)-1-cyclopropyl-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}azepan-4-amine
196		(4S)-1-cyclopropyl-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}azepan-4-amine
197		(3R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-amine
198		(3R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-methylpyrrolidin-3-amine

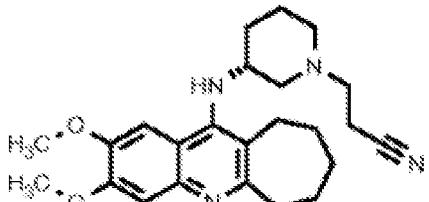
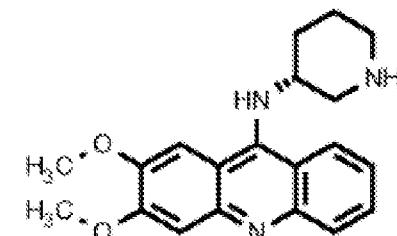
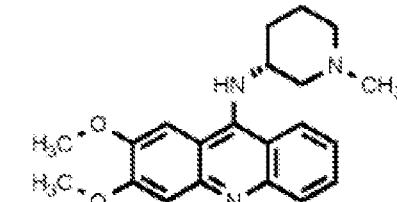
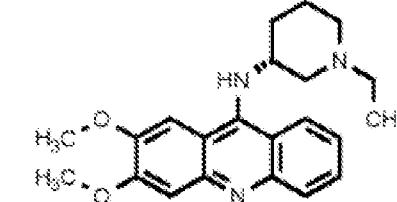
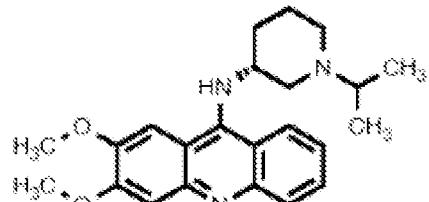
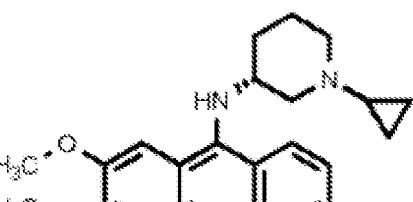
199		(3R)-1-ciclobutil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} pirrolidin-3-amina
200		(3S)-1-ciclobutil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} pirrolidin-3-amina
201		(3 R)-1-ciclopropil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} pirrolidin-3-amina
202		(3 S)-1-ciclopropil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} pirrolidin-3-amina
203		(3 R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-propilpiperidin-3-amina
204		2-[(3R)-3-({6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} amino)piperidin-1-il]etan-1-ol

205		(3R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-amine
206		3-[(3R)-3-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}amino]propanonitrile
207		2-[(4R)-4-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}amino]azepan-1-ol
208		3-[(4R)-4-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}amino]azepan-1-ol
209		2-[(3S)-3-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}amino]propan-1-ol
210		(3S)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-amine

211		3-[(3S)-3-{6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
212		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-piperidin-3-il]-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
213		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
214		N-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
215		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-1-(propan-2-il)piperidin-3-il]-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
216		N-[(3R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina

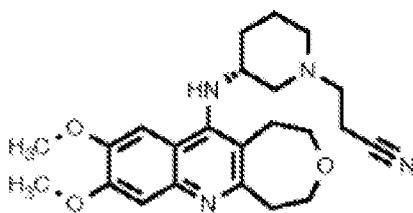
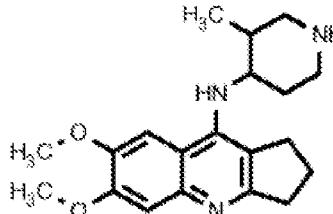
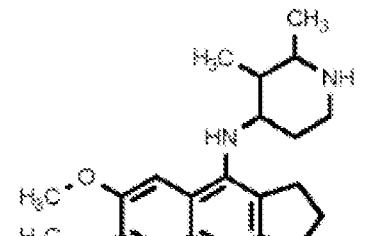
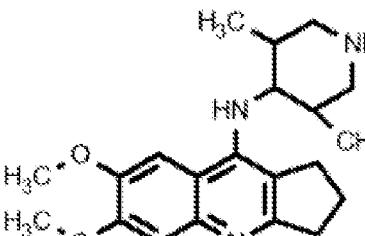
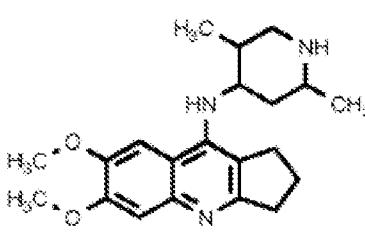
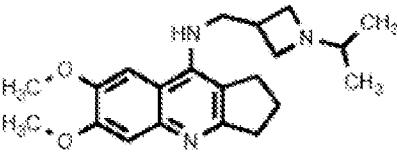
217		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-1-propilpiperidin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
218		2-[(3R)-3-[(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]piperidin-1-il]ethan-1-ol
219		6,7-dimetoxi-N-[(3R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]-1,2,3,4-tetrahydروacridin-9-amina
220		3-[(3R)-3-[(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]piperidin-1-il]propanonitrilo
221		(3R)-N- {2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-3-amina
222		(3R)-N- {2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-3-amina

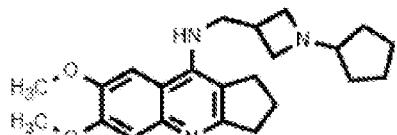
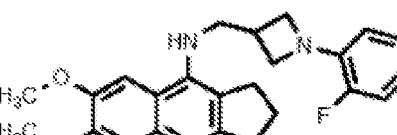
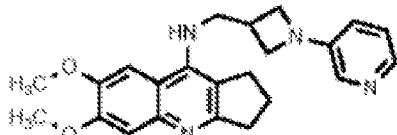
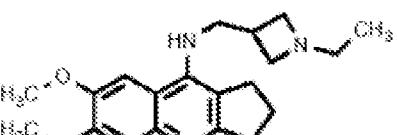
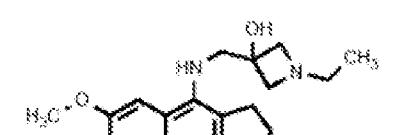
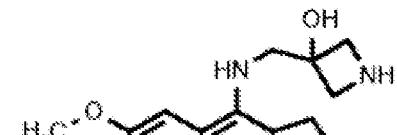
223		(3R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-ethylpiperidin-3-amina
224		(3R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-(propan-2-yl)piperidin-3-amina
225		(3 R)-1-ciclopropil-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-3-amina
226		(3R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-propylpiperidin-3-amina
228		2-[(3R)-3-({2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]ethan-1-ol
229		(3R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-(2-metoxietil)piperidin-3-amina

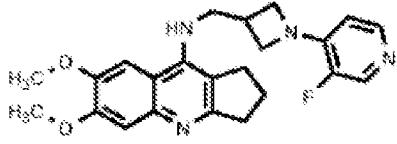
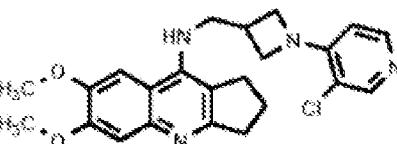
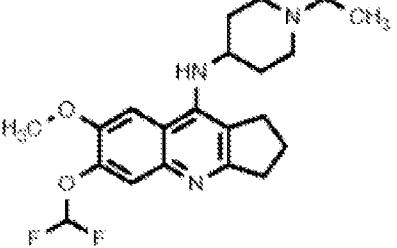
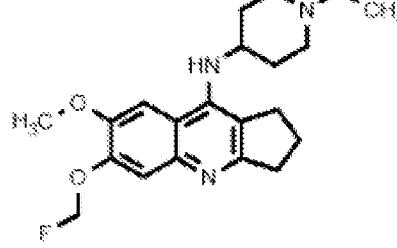
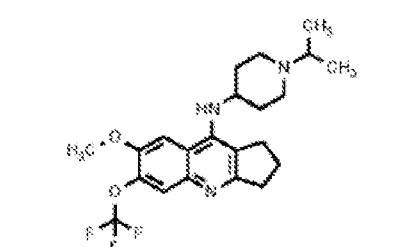
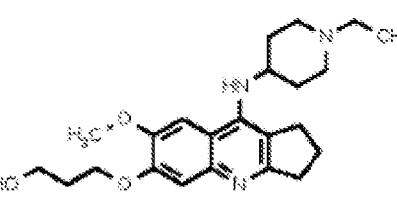
230		3-[(3R)-3-({2,3-dimetoxy-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
231		2,3-dimetoxi-N-[(3R)-piperidin-3-il]acridin-9-amina
232		2,3-dimetoxi-N-[(3R)-1-metilpiperidin-3-il]acridin-9-amina
233		N-[(3R)-1-etilpiperidin-3-il]-2,3-dimetoxiacridin-9-amina
234		2,3-dimetoxi-N-[(3R)-1-(propan-2-il)piperidin-3-il]acridin-9-amina
235		N-[(3R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il]-2,3-dimetoxiacridin-9-amina

236		2,3-dimethoxy-N-[(3R)-1-propilpiperidin-3-il]acridin-9-amina
237		2-[(3R)-3-[(2,3-dimetoxiacridin-9-il)amino] piperidin-1-il]etan-1-ol
238		2,3-dimethoxy-N-[(3R)-1-(2-metoxietil)piperidin- 3-il] acridin-9-amina
239		3-[(3R)-3-[(2,3-dimetoxiacridin-9-il)amino]piperidin-1-il]propanonitrilo
240		(3R)-N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il} piperidin-3-amina
241		(3R)-N-{8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-3-amina

242		(3R)-N-{8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl}-1-ethylpiperidin-3-amine
243		(3R)-N-{8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl}-1-(propan-2-yl)piperidin-3-amine
244		(3R)-1-ciclopropil-N-{8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl} piperidin-3-amine
245		(3R)-N-{8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl}-1-propylpiperidin-3-amine
246		2-[(3R)-3-({8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl} amino)piperidin-1-yl]ethan-1-ol
247		(3R)-N-{8,9-dimethoxy-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-yl}-1-(2-methoxietil)piperidin-3-amine

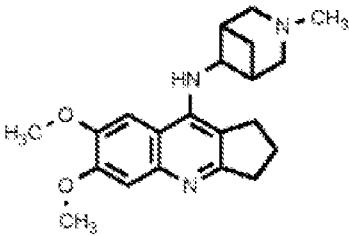
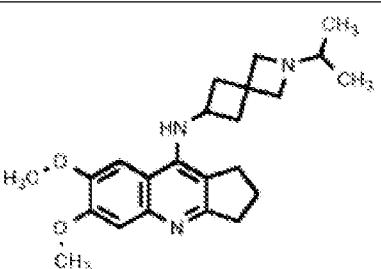
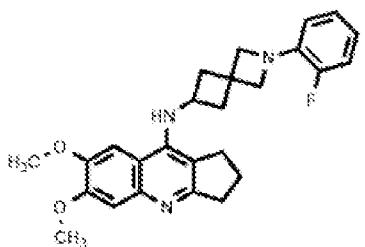
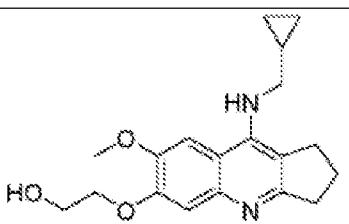
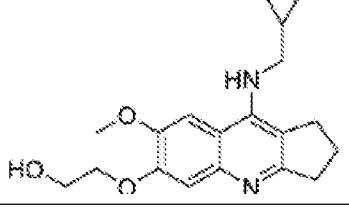
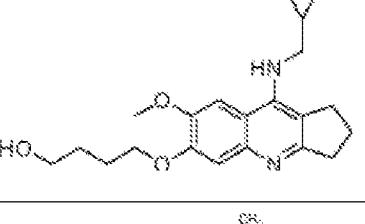
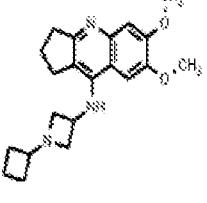
248		3-[(3R)-3-({8,9-dimetoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-11-il} amino)piperidin-1-il]propanonitrilo
249		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-3-metilpiperidin-4-amina
250		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-20-dimetilpiperidin-4-amina
251		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-3,5-dimetilpiperidin-4-amina
252		N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-2,5-dimetilpiperidin-4-amina
253		6,7-dimetoxi-N-[(1-(propan-2-il)azetidin-3-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina

254		N-[(1-cyclopentylazetidin-3-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
255		N-[(1-(2-fluorophenyl)azetidin-3-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
256		6,7-dimethoxy-N-[(1-(pyridin-3-yl)azetidin-3-yl)methyl]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
257		N-[(1-ethylazetidin-3-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
258		3-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]propyl)methyl-1-ethylazetidin-3-ol
259		3-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]propyl)methylazetidin-3-ol

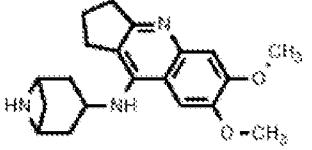
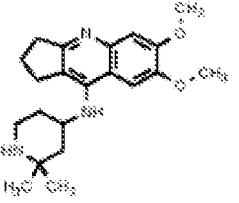
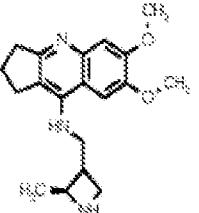
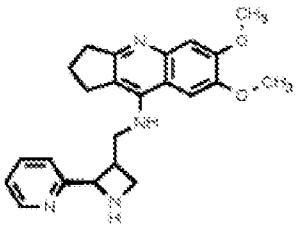
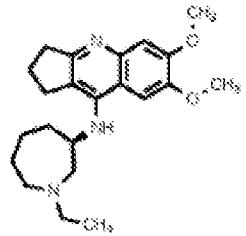
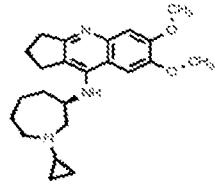
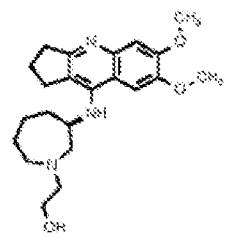
260		N- {[1-(3-fluoropyridin-4-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina}
261		N- {[1-(3-chloropyridin-4-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina}
262		N-[6-(difluoromethoxy)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-ethylpiperidin-4-amina
263		1-ethyl-N-[6-(fluoromethoxy)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-4-amina
264		N-[7-methoxy-6-(trifluoromethoxy)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(propan-2-yl)piperidin-4-amina
265		3-{[(1-ethylpiperidin-4-yl)amino]-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl}propan-1-ol

266		3-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]methyl-1-(2-fluorophenyl)azetidin-3-ol
267		3-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]methyl-1-(pyridin-4-yl)azetidin-3-ol
268		3-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]methyl-1-(3-fluoropyridin-4-yl)azetidin-3-ol
269		(6S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]-1,4-oxazepan-6-amine
270		(6R)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]-1,4-oxazepan-6-amine
271		(6S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino]-4-methyl-1,4-oxazepan-6-amine

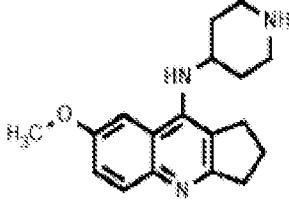
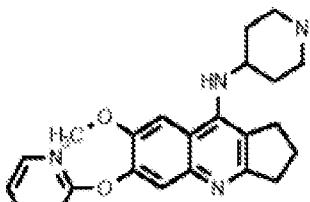
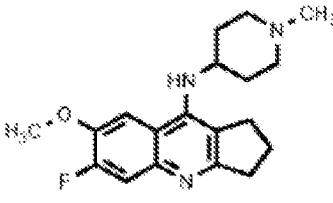
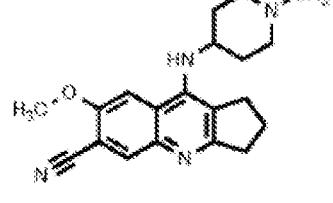
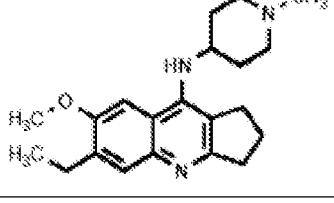
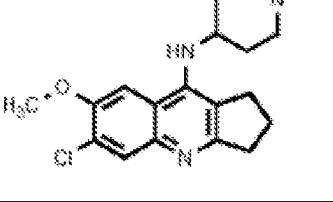
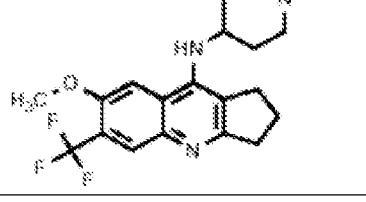
272		(6R)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-4-methyl-1,4-oxazepan-6-amin
273		7-methoxy-N-methyl-9-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-sulfonamide
274		N-[(6,7-dimethoxy-2-methyl-1H,2H,3H-pyrrolo[3,4-b]quinolin-9-yl)-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]methanamine
275		N-[(7,8-dimethoxy-2-methyl-1H,2H,3H,4H-benzo[b]1,7-naftiridin-5-yl)-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]methanamine
276		N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-4-yl]methanamine
277		N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-6-methyl-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl]methanamine

278		N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-amine
279		N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-2-(propan-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amine
280		N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-2-(2-fluorophenyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amine
281		3-((9-((cyclopropylmethyl)amino)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)oxy)propan-1-ol
282		2-((9-((cyclopropylmethyl)amino)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)oxy)ethan-1-ol
283		4-((9-((cyclopropylmethyl)amino)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)butan-1-ol
284		1-cyclobutyl-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)azetidin-3-amine

285		1-(cyclopropylmethyl)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)azetidin-3-amine
287		(3R)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1-methylazepan-3-amine
288		N-[(1-ethylazetidin-3-yl)methyl]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
289		6,7-dimethoxy-N-[(piperidin-4-yl)methyl]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
290		(3R)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-7-methylazepan-3-amine
291		(3S,4R)-N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-3-methylpiperidin-4-amine
292		N-(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)-1,4-dimethylpiperidin-4-amine

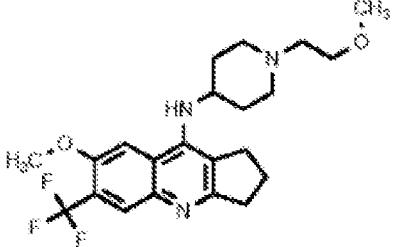
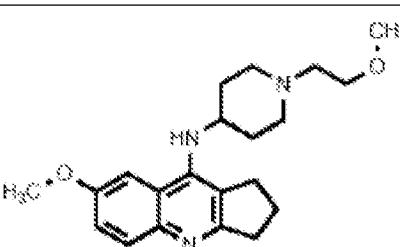
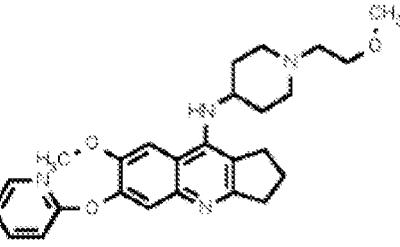
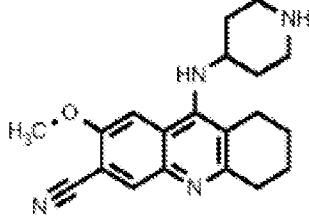
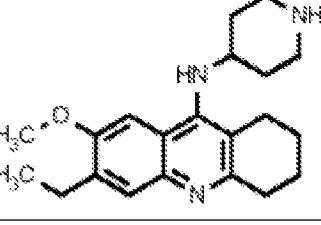
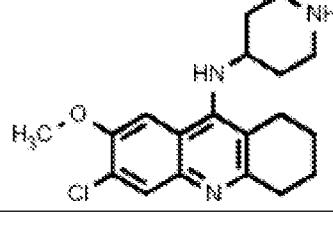
293		N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-amine
294		N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-2,2-dimethylpiperidin-4-amine
295		6,7-dimethoxy-N-[(2S)-2-methylazetidin-3-yl]methyl-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
296		6,7-dimethoxy-N-[(2R)-2-(pyridin-2-yl)azetidin-3-yl]methyl-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
297		(3R)-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-ethylazepan-3-amine
298		(3R)-1-cyclopropyl-N-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}azepan-3-amine
299		2-[(3R)-3-({6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}amino)azepan-1-yl]ethan-1-ol

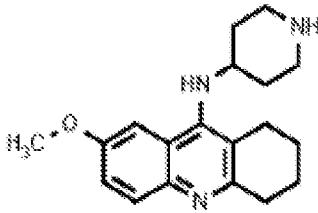
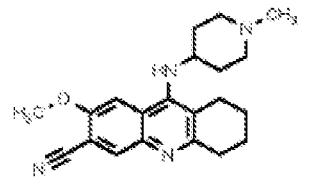
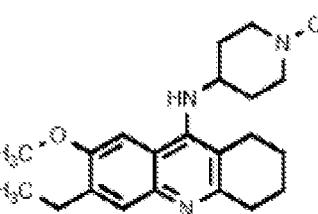
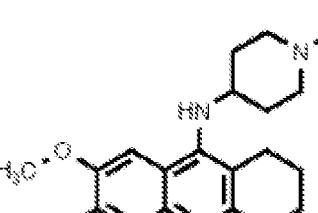
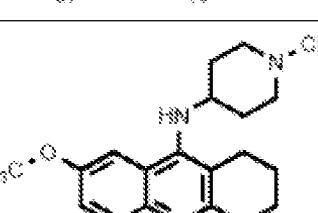
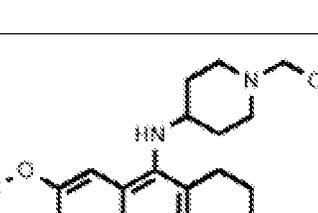
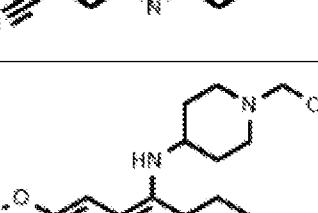
300	<p>3-[(3R)-3-{6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino]azepan-1-il]propanonitrilo</p>	
301	<p>6-((9-((ciclopropilmetil)amino)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-6-il)oxi)hexan-2-ol</p>	
302	<p>N-{6-fluoro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina</p>	
303	<p>7-metoxi-9-[(piperidin-4-il)amino]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-carbonitrilo</p>	
304	<p>N-{6-ethyl-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina</p>	
305	<p>N-{6-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina</p>	
306	<p>N-[7-metoxi-6-(trifluorometil)-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-4-amina</p>	

307		N-[7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-4-amine (ejemplo de referencia)
308		N-[7-methoxy-6-(pyridin-2-yl)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-4-amine
309		N-[6-fluoro-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-methylpiperidin-4-amine
310		7-methoxy-9-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-carbonitrile
311		N-[6-ethyl-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-methylpiperidin-4-amine
312		N-[6-chloro-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-methylpiperidin-4-amine
313		N-[7-methoxy-6-(trifluoromethyl)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-methylpiperidin-4-amine

314		N- {7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
315		N-[7-metoxi-6-(piridin-2-iloxy)-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-1-metilpiperidin-4-amina
316		1-etil-N-{6-fluoro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina
317		9- [(1-ethylpiperidin-4-il)amino]-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-carbonitrilo
318		1-etil-N-{6-ethyl-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina
319		N-{6-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-ethylpiperidin-4-amina
320		1-etil-N-[7-metoxi-6-(trifluorometil)-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-4-amina

321		1-ethyl-N-[7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-4-amine (ejemplo de referencia)
322		1-ethyl-N-[7-methoxy-6-(pyridin-2-yl)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]piperidin-4-amine
323		N-[6-fluoro-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(2-methoxethyl)piperidin-4-amine
324		7-methoxy-9-[[1-(2-methoxethyl)piperidin-4-yl]amino]-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-carbonitrile
325		N-[6-ethyl-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(2-methoxethyl)piperidin-4-amine
326		N-[6-chloro-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(2-methoxethyl)piperidin-4-amine

327		N- [7-metoxi-6-(trifluorometil)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9- il]-1-(2- metoxietil)piperidin-4-amina
328		N- {7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(2- metoxietil)piperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
329		N-[7-metoxi-6-(piridin-2-iloxy)-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9- il]-1-(2- metoxietil)piperidin-4-amina
330		2-metoxi-9- [(piperidin-4-il)amino]-5,6,7,8- tetrahidroacridin-3- carbonitrilo
331		6-ethyl-7-metoxi-N-(piperidin-4-il)-1,2,3,4- tetrahidroacridin-9- amina
332		6-cloro-7-metoxi-N-(piperidin-4-ilo)-1,2,3,4- tetrahidroacridin-9- amina

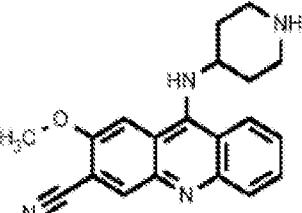
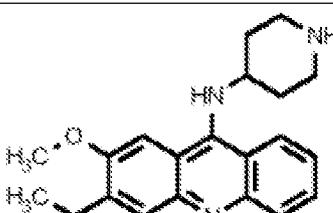
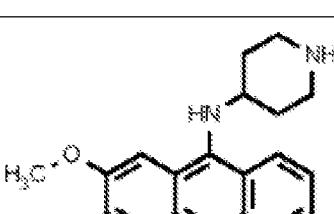
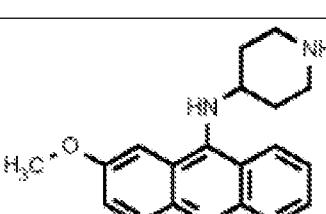
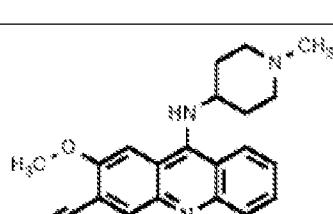
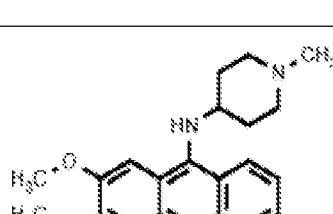
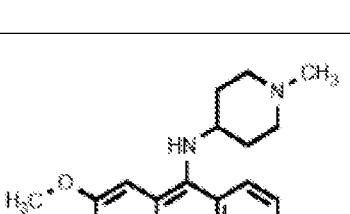
333		7-metoxi-N-(piperidin-4-il)-1,2,3,4- tetrahydroacridin-9-amina (ejemplo de referencia)
334		2-metoxi-9-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]- 5,6,7,8- tetrahydroacridin-3-carbonitrilo
335		6-etil-7-metoxi-N-(1-methylpiperidin-4-il)- 1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
336		6-cloro-7-metoxi-N-(1-methylpiperidin-4-il)- 1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-amina
337		7-metoxi-N-(1-methylpiperidin-4-il)-1,2,3,4- tetrahydroacridin-9-amina (ejemplo de referencia)
338		9-[(1-ethylpiperidin-4-yl)amino]-2-methoxy-5,6,7,8- tetrahydroacridin- 3-carbonitrilo
339		6-etil-N-(1-ethylpiperidin-4-il)-7-metoxi-1,2,3,4- tetrahydroacridin-9- amina

340		6-cloro-N-(1-ethylpiperidin-4-il)-7-metoxi- 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
341		N-(1-ethylpiperidin-4-il)-7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroacridin-9- amina (ejemplo de referencia)
342		9-[(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-2-methoxi- 5,6,7,8-tetrahidroacridin-3-carbonitrilo
343		N-(1-cyclopropylpiperidin-4-il)-6-ethyl-7-metoxi- 1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
344		6-cloro-N-(1-cyclopropylpiperidin-4-il)-7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina
345		N-(1-cyclopropylpiperidin-4-il)-7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroacridin-9-amina (ejemplo de referencia)

346		2-metoxi-11-[(piperidin-4-il)amino]- 6H,7H,8H,9H,10H- cyclohepta[b]quinolin-3- carbonitrilo
347		N- {3-ethyl-2-methoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina
348		N- {3-cloro-2-methoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina
349		N- {2-methoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
350		2-metoxi-11- [(1-metilpiperidin-4-il)amino]- 6H,7H,8H,9H,10H- cyclohepta[b]quinolin-3-carbonitrilo
351		N- {3-ethyl-2-methoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina
352		N- {3-cloro-2-methoxy-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina

353		N- {2-metoxi-6H,7H,8H,9H, 10H-cyclohepta[b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
354		9-metoxi-11- [(1-methylpiperidin-4-il)amino]- 1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-8-carbonitrilo
355		N- {8-ethyl-9-metoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina
356		N- {8-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina
357		N- {9-metoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}-1-metilpiperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
358		11-[(1-ethylpiperidin-4-yl)amino]-9-methoxy- 1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5-b]quinolin-8-carbonitrilo
359		1-ethyl-N- {8-ethyl-9-metoxi-1H,2H,4H,5H- oxepino[4,5-b]quinolin-11-il} piperidin-4-amina

360		N-{8-cloro-9-metoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}-1-ethylpiperidin-4-amina
361		1-ethyl-N-{9-metoxi-1H,2H,4H,5H-oxepino[4,5- b]quinolin-11-il}piperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
362		2-metoxi-12-[(piperidin-4-il)amino]- 6H,7H, 8H,9H,10H,11H-cicloocta[b]quinolin-3-carbonitrilo
363		N- {2-metoxi-6H,7H,8H,9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il} piperidin-4-amina (ejemplo de referencia)
364		2-metoxi-12- [(1-methylpiperidin-4-il)amino]- 6H,7H,8H,9H,10H,11H-cicloocta[b]quinolin-3- carbonitrilo
365		N- {2-metoxi-6H,7H,8H,9H,10H, 11H-cicloocta[b]quinolin-12-il}-1-methylpiperidin-4-amina (ejemplo de referencia)

366		2-metoxi-9-[(piperidin-4-il)amino]acridin-3-carbonitrilo
367		3-ethyl-2-methoxi-N-(piperidin-4-il)acridin-9-amina
368		3-cloro-2-metoxi-N-(piperidin-4-il)acridin-9-amina
369		2-metoxi-N-(piperidin-4-il)acridin-9-amina (ejemplo de referencia)
370		2-metoxi-9-[(1-methylpiperidin-4-il)amino]acridin-3-carbonitrilo
371		3-ethyl-2-methoxi-N-(1-methylpiperidin-4-il)acridin-9- amina
372		3-cloro-2-metoxi-N-(1-methylpiperidin-4-il)acridin- 9-amina

373		2-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)acridin-9-amina (ejemplo de referencia)
374		9-[(1-ethylpiperidin-4-yl)amino]-2-methoxiacridin- 3-carbonitrilo
375		3-ethyl-N-(1-ethylpiperidin-4-il)-2-metoxiacridin- 9-amina
376		3-cloro-N-(1-ethylpiperidin-4-il)-2- metoxiacridin-9-amina
377		N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-metoxiacridin-9-amina (ejemplo de referencia)
378		9-[(1-ciclopropilpiperidin-4-yl)amino]-2- metoxiacridin-3- carbonitrilo
379		N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-ethyl-2- metoxiacridin-9-amina

380		3-chloro-N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-2-methoxyacridin-9-amine
381		N-(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)-2-methoxyacridin-9-amine (ejemplo de referencia)
382		N-[6-cyclopropoxi-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-ethylpiperidin-4-amine
383		N-[6-cyclopropyl-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-ethylpiperidin-4-amine
384		N-(cyclopropylmethyl)-7-methoxy-6-fenoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
385		N-(cyclopropylmethyl)-7-methoxy-6-(pyridin-2-yl)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine
386		N-(cyclopropylmethyl)-7-methoxy-6-(pyrimidin-2-yl)-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amine

387		N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-6-(piridazin-3-iloxy)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
388		N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-6-(pirimidin-4-iloxy)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
389		N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-6-(pyridin-4-iloxy)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
390		N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-6-(pyridin-3-iloxy)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
391		N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-6-(1,3-tiazolo-4-iloxy)-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
392		{9-[(ciclopropilmetil)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} metanol
393		1-{9-[(ciclopropilmetil)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} etan-1-ol

394		2-{9-[(ciclopropilmetil)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} propan-2-ol
395		6-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina
396		1- {9-[(ciclopropilmetil)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} ciclobutan-1-ol
397		3-({9- [(1-ethylpiperidin-4-il)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} oxi)propanonitrilo
398		9-((ciclopropilmetil)amino)-7-metoxi-N-metil- 2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-6-sulfonamide
399		2-({9-[(ciclopropilmetil)amino]-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il}oxi)acetonitrilo

400		N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2,3-dimethoxiacridin-9-amine
401		6-((9-((cyclopropylmethyl)amino)-7-methoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-6-yl)hexan-2-ol

Esquemas sintéticos generales

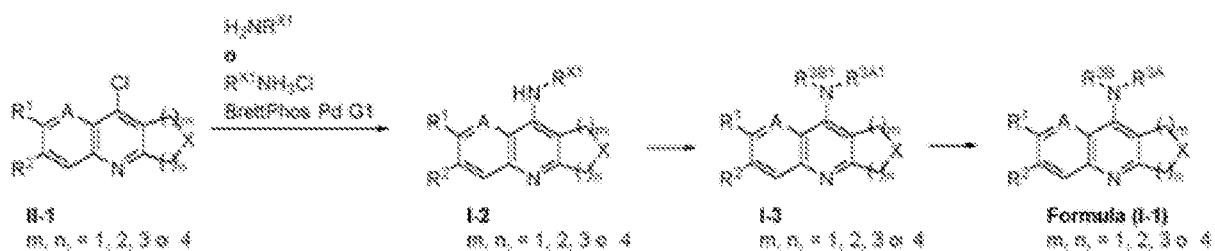
Los compuestos de esta descripción se pueden obtener mediante los métodos descriptos en los esquemas de reacción mostrados a continuación.

5 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos disponibles de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical Co, (Milwaukee, Wis.), Acros Organics, Oakwood Chemicals, Matrix Chemicals, and Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Los esquemas genéricos 1-6 son meramente ilustrativos de algunos métodos por los que los compuestos de esta descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden sintetizar, y se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas y se sugerirán a un experto en la materia que lea esta descripción. Los materiales de partida, los intermediarios y los productos finales de las reacciones se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen pero sin limitación filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales

20 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un rango de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 200 °C, tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y además tal como a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C. Las rutas mostradas y descritas en el presente documento son meramente ilustrativas y no pretenden, ni deben interpretarse, para limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas e idear rutas alternativas basadas en las descripciones de la presente; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

25 Los compuestos descriptos en la presente tal como compuestos de Fórmula (I-1), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen en la presente, y se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 1.

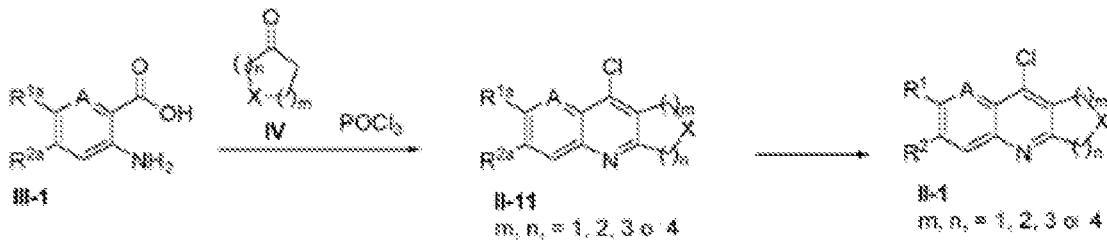
30 Esquema 1



La reacción de los compuestos de Fórmula II-1 en el que A puede ser N o CH; X puede ser CH₂ u O; y m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4; R₁ puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n- propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, u -OCH₂CF₃), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHEt), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxí, pirimidinoxí, tiazoloxí, o pirroloxí); R₂ puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n- propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHEt), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), o haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F u -OCF₃), con aminas disponibles en el comercio apropiadas H₂NR^{X1}, o las sales de HCl correspondientes, en condiciones de acoplamiento de Buchwald utilizando catalizadores tales como BrettPhos Pd G1, aducto de metil t-butil éter, proporciona compuestos de Fórmula I-2. Algunos compuestos de Fórmula I-2 son compuestos de Fórmula (I-1). Algunos compuestos de Fórmula I-2 se convierten además en compuestos de Fórmula I-3 por métodos bien conocidos en la técnica, tales como la eliminación mediada por TFA del grupo Boc del átomo de nitrógeno(s) dentro de NR^{X1}, o la escisión de hidrógeno catalizada por paladio del grupo bencílico del átomo de nitrógeno dentro de NR^{X1}. Algunos compuestos de Fórmula I-3 son compuestos de Fórmula (I-1). Algunos compuestos de Fórmula I-3 se convierten en compuestos de Fórmula (I-1) por métodos bien conocidos en la técnica, tales como N-aciaciones con cloruros de acilo o anhídrido de acilo apropiados seguidas de reacciones químicas bien conocidas en la técnica, o N-alquilación con haluros o tosilato apropiados, aminaciones reductoras con aldehídos o cetonas apropiados, o acoplamiento de Buchwald con haluros de arilo o triflatos apropiados. Esta conversión se puede llevar a cabo una vez (es decir, donde R^{3B} puede ser hidrógeno), o dos veces (es decir, donde R^{3B} puede ser alquilo o -(C=O)-NH₂). Los cloruros de acilo, haluros, tosilatos, aldehídos, cetonas, haluros de arilo o triflatos de arilo están disponibles a partir de recursos comerciales, o son fácilmente accesibles por métodos sintéticos bien conocidos en la técnica.

Algunos de los compuestos de Fórmula II-1 donde A puede ser CH; X puede ser CH₂ u O; y m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4; R₁ puede ser alcoxi (por ejemplo, metoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃), haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, u -OCH₂CF₃), hidrógeno, halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, 5 -NMe₂, o -NHEt), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxí, pirimidinoxí, tiazoloxí, o pirroloxí); R₂ puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n- propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n- propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopoxi o 10 ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHEt), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), o haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, u -OCH₂CF₃), definido en el resumen se puede preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 2.

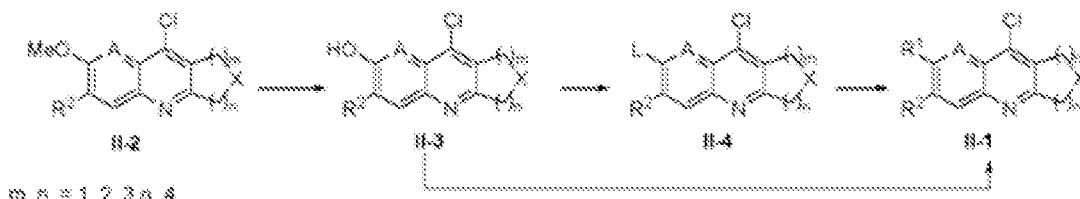
Esquema 2



La reacción de los compuestos de amino carboxilato de Fórmula III-1 donde A puede ser CH; R^{1a} puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, u -OCH₂CF₃), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o NHET), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxy), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxi, pirimidinoxi, tiazoloxi, o pirroloxi); R^{2a} puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHET₂), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), o haloalcoxi (por ejemplo, -OCHF₂ u -OCF₃), con cetonas cíclicas IV apropiadas donde X puede ser CH₂ u O; y m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4, en la presencia de POCl₃ proporciona compuestos de Fórmula II-11. Algunos compuestos de Fórmula II-11 son compuestos de Fórmula (I-1). Algunos compuestos de Fórmula II-11 se convierten a los compuestos de Fórmula II-1 mediante los métodos conocidos en la técnica. Algunos compuestos de Fórmula III-1 están disponibles en el comercio. Algunos compuestos de Fórmula III-1 se pueden preparar mediante los métodos conocidos en la técnica. Los compuestos de Fórmula IV tal como ciclopentanona, ciclohexanona, y cicloheptanona están disponibles en el comercio.

Algunos de los compuestos de Fórmula de II-1 donde A puede ser CH o N; X puede ser CH₂ u O; m, n pueden ser de modo independiente 1,2, 3 o 4; R¹ puede ser alcoxi (por ejemplo, metoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃), haloalcoxi (por ejemplo, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, u -OCH₂CF₃), hidrógeno, halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHET), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxy), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxi, pirimidinoxi, tiazoloxi, o pirroloxi); y R² puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHET), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), o haloalcoxi (por ejemplo, -OCHF₂ u -OCF₃), se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 3.

Esquema 3

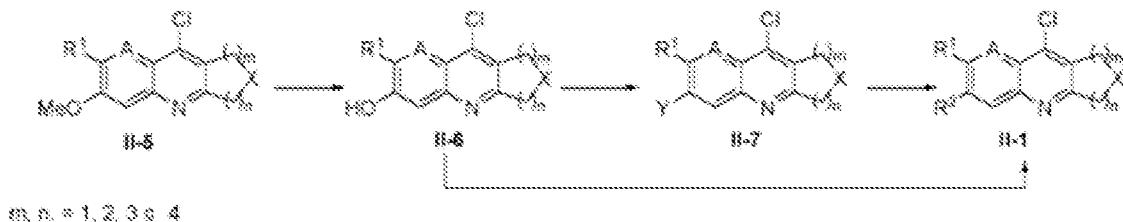


La desmetilación de compuestos de Fórmula II-2 en condiciones bien conocidas en la técnica, tal como la reacción II-2 con AlCl₃, proporciona hidroxi compuestos de Fórmula II-3. Los compuestos de Fórmula II-3 también se pueden convertir en compuestos de Fórmula II-1 (R₁ = ariloxi (por ejemplo, fenoxy) o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxi, pirimidinoxi, tiazoloxi, o pirroloxi)) mediante la reacción con haluros de arilo o haluros de heteroarilo adecuados disponibles en el comercio en condiciones bien conocidas en la técnica. Los compuestos de Fórmula II-3 se pueden convertir en los compuestos de Fórmula II-4 (L = OCHF₂) mediante la reacción con dietil bromo(difluoro)metil-fosfonato en presencia de una base, por ejemplo, KOH. Los compuestos de Fórmula II-3 también se pueden convertir en compuestos de Fórmula II-4 (L = alcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi) mediante la alquilación con haluros de alquilo adecuados disponibles en el comercio o reacción de Mitsunobu con alcoholes adecuados disponibles en el comercio en condiciones bien conocidas en la técnica. Los compuestos de Fórmula II-3 también se pueden convertir en compuestos de Fórmula II-4 (L = Cl o Br) mediante la reacción con POCl₃, o POBr₃, o a

compuestos de Fórmula **II-4** ($L = OTf$) mediante la reacción con Tf_2O en presencia de una base, por ejemplo, trimetilamina. Algunos compuestos de Fórmula **II-4** son compuestos de la fórmula **II-1**. Algunos compuestos de Fórmula **II-4** (por ejemplo $L = Br$ u OTf) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula **II-1** por medio de transformaciones químicas bien conocidas en la técnica que incluyen, por ejemplo, hidrogenación catalizada por metales o, mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki, Stille, Nigishi o Buchwald con reactivos adecuados disponibles en el comercio. Los compuestos de Fórmula **II-2** se pueden obtener de materiales disponibles en el comercio por medio de métodos bien conocidos en la técnica como se ilustra en el esquema 2.

Algunos compuestos de Fórmula **II-1** donde A puede ser CH o N; X puede ser CH_2 u O; m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4; R^1 puede ser hidrógeno, ciano, halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alquilamino (por ejemplo, $-NHMe$, $-NMe_2$, o $-NHEt$), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxí, pirimidinoxí, tiazoloxí, o pirroloxi); y R_2 puede ser hidrógeno, ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, $-OCD_3$, $-OCH_2CD_3$, u $-OCD_2CD_3$), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, $-NHMe$, $-NMe_2$, o $-NHEt$), haloalquilo (por ejemplo, $-CHF_2$ o $-CF_3$), o haloalcoxi (por ejemplo, $-OCHF_2$ u $-OCF_3$) se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 4

Esquema 4

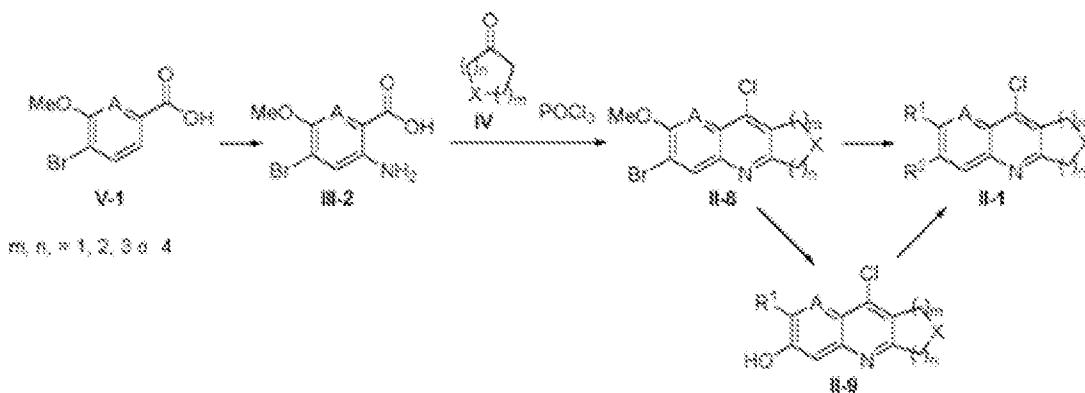


La desmetilación de los compuestos de Fórmula **II-5** en condiciones de reacción bien conocidas en la técnica, tal como la reacción de compuestos de Fórmula **II-5** con $AlCl_3$, proporciona hidroxi compuestos de Fórmula **II-6**. Los compuestos de Fórmula **II-6** se pueden convertir en los compuestos de Fórmula **II-1** ($R_2 =$ ariloxi (por ejemplo, fenoxi) o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxí, pirimidinoxí, tiazoloxí, o pirroloxi)) mediante la reacción con haluros de arilo o haluros de heteroarilo adecuados disponibles en el comercio. Los compuestos de Fórmula **II-6** también se pueden convertir en compuestos de Fórmula **II-1** ($R^2 = OCHF_2$) mediante la reacción con dietil bromo(difluoro)metil-fosfonato en presencia de una base, tal como KOH. Los compuestos de Fórmula **II-6** también se pueden convertir en compuestos de Fórmula **II-1** ($R^2 =$ alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi) o cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi)) mediante la alquilación con haluros de alquilo adecuados disponibles en el comercio. Algunos compuestos de Fórmula **II-6** también se pueden convertir en compuestos de Fórmula **II-7** ($R^2 =$ alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, $-OCD_3$, $-OCH_2CD_3$, u $-OCD_2CD_3$), o cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi)) mediante la alquilación con haluros de alquilo adecuados disponibles en el comercio o mediante reacciones de Mitsunobu con alcoholes adecuados disponibles en el comercio en condiciones bien conocidas en la técnica. Los compuestos de Fórmula **II-6** también se pueden convertir en compuestos de Fórmula **II-7** ($Y = Cl$ o Br) mediante la reacción con $POCl_3$, o $POBr_3$, o a compuestos de Fórmula **II-7** ($Y = OTf$) mediante la reacción con Tf_2O en presencia de una base, tal como trimetilamina. Algunos compuestos de Fórmula **II-7** son compuestos de Fórmula **II-1**. Algunos compuestos de Fórmula **II-7** se pueden convertir en los compuestos de Fórmula **II-1** mediante una transformación química adecuada del grupo Y por medio de métodos bien conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo, desililación, alquilación, acilación, y sulfonilación. Algunos compuestos de Fórmula **II-7** (por ejemplos $Y = Br$ u OTf) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula **II-1** mediante una transformación química adecuada del grupo Y por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de hidrogenación catalizada por metales, o mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki, Stille, Nigishi o Buchwald con reactivos adecuados disponibles en el comercio. Los compuestos de Fórmula **II-5** se pueden obtener con materiales disponibles en el comercio por medio de métodos bien conocidos ilustrados en el esquema 2.

Algunos compuestos de Fórmula **II-1** donde A puede ser N; X puede ser CH_2 u O; m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4; R^1 puede ser hidrógeno, ciano, halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alquilamino (por ejemplo, $-NHMe$, $-NMe_2$, o $-NHEt$), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxí, pirimidinoxí, tiazoloxí, o pirroloxi), haloalcoxi (por ejemplo, $-OCHF_2$ u $-OCF_3$), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), o alcoxi deuterado (por ejemplo, $-OCD_3$, $-OCH_2CD_3$, u $-OCD_2CD_3$); y R_2 puede ser hidrógeno, ciano, halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, $-NHMe$, $-NMe_2$,

o -NHEt), haloalcoxi (por ejemplo, -OCHF₂ u -OCF₃), haloalcoxi (por ejemplo, -OCHF₂ u -OCF₃); se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 5.

Esquema 5



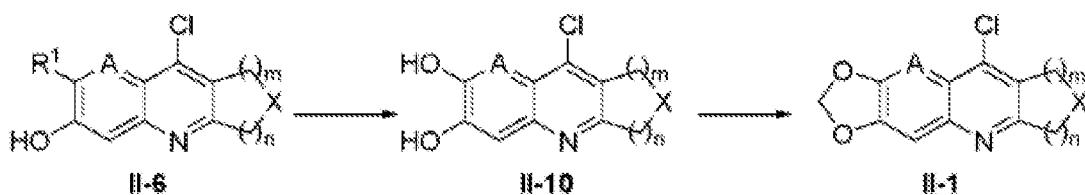
- 5 La nitración de los compuestos de Fórmula V-1 seguido por la reducción del producto resultante mediante los métodos conocidos en la técnica, que incluye el tratamiento con SnCl_2 , o tratamiento con hierro en presencia de NH_4Cl , proporciona los compuestos de amino-carboxilato de Fórmula III-2. Los compuestos de Fórmula III-2 se convierten a los compuestos de Fórmula II-8 después de la reacción con compuestos cetona cíclicos adecuados de Fórmula IV en la presencia de POCl_3 . Algunos compuestos de Fórmula II-8 son compuestos de Fórmula II-1. La reacción de algunos compuestos de Fórmula II-8 con 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano en la presencia de $^n\text{BuLi}$, seguido por la reacción del producto resultante con peróxido de hidrógeno proporciona compuestos de Fórmula II-9, que después de las transformaciones químicas bien conocidas en la técnica, que incluyen, por ejemplo, O-alquilación, o reacciones de Mitsunobu con reactivos apropiados, llevan a compuestos de Fórmula II-1 ($\text{R}^1 = \text{MeO}; \text{R}^2 = \text{alcoxi}$, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o isopropoxi). Algunos compuestos de Fórmula II-8 también se pueden convertir en compuestos de Fórmula II-1 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales bien conocidas en las artes, incluyendo, por ejemplo, las reacciones de Suzuki, Stille, Niqishi y Buchwald.

10

15

Algunos compuestos de Fórmula II-1 donde A puede ser CH; X puede ser CH₂ u O; m, n pueden ser de modo independiente 1, 2, 3 o 4; R¹ y R² juntos forman una unión -OCH₂O-, se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 6 (aunque tales compuestos en los que R¹ y R² juntos forman una unión -OCH₂O- no se hallan dentro del alcance de las reivindicaciones).

Esquema 6

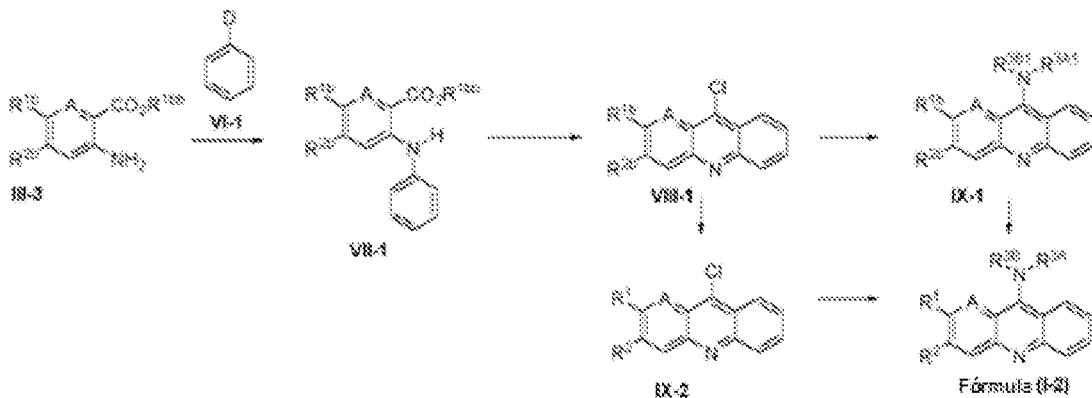


$m, n, = 1, 2, 3 \circ 4$

- 25 La desmetilación de los compuestos de Fórmula II-6 ($R^1 = \text{OMe}$) con BBr_3 , proporciona dihidroxi compuestos de Fórmula II-10, que después del tratamiento con dibromoetano en la presencia de CsF produce compuestos de Fórmula II-1 (A puede ser CH ; X puede ser CH_2 u O ; m, n puede ser 1, 2, 3 o 4; R^1 y R^2 juntos forman una unión $-\text{OCH}_2\text{O}-$.

30 Los compuestos descriptos en la presente tales como compuestos de Fórmula (I-2), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen en la presente, y se pueden preparar como se ilustra y describe en el siguiente Esquema 7.

Esquema 7



La reacción de los compuestos de Fórmula III-3 en los que A puede ser N o CH; R^{1bb} puede ser H, alquilo, por ejemplo, metilo, etilo; R^{1b} puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), alcoxi deuterado (por ejemplo, -OCD₃, -OCH₂CD₃, u -OCD₂CD₃), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHEt), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), o heteroariloxi (por ejemplo, piridinoxi, pirimidinoxi, tiazoloxi, o pirroloxi); R^{2b} puede ser hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), ciano, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo), alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, o iso-propoxi), cicloalcoxi (por ejemplo, ciclopropoxi o ciclobutoxi), alquilamino (por ejemplo, -NHMe, -NMe₂, o -NHEt), haloalquilo (por ejemplo, -CHF₂ o -CF₃), o haloalcoxi (por ejemplo, -OCHF₂ u -OCF₃), con haluros de arilo o heteroarilo adecuados (por ejemplo, haluros de fenilo o naftilo, o haluros de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contienen nitrógeno), compuestos de Fórmula VI-1 (D = Cl, Br o I;), o un trifluorometansulfonato de arilo o heteroarilo (por ejemplo, triflatos de fenilo o naftilo, o triflatos de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contienen nitrógeno) compuestos de Fórmula VI-1 (D = OTf), en condiciones apropiadas, por ejemplo, condición de acoplamiento de Buchwald usando catalizadores tales como BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, proporciona compuestos de Fórmula VH-1. Algunos compuestos de Fórmula VII-1 (R^{1bb} = H) también se convierten en compuestos de Fórmula VIII-1 mediante los métodos conocidos en la técnica, tal como reacción con POCl₃. Algunos compuestos de Fórmula VII-1 (por ejemplo, R^{1bb} = alquilo C₁-C₆ como se describe en la presente, tal como metilo o etilo) también se convierten en compuestos de Fórmula VIII-1 mediante saponificación seguida de tratamiento con POCl₃. Algunos compuestos de Fórmula VIII-1 pueden reaccionar además con aminas adecuadas disponibles en el comercio NR^{3B1}R^{3A1}, o las sales de HCl correspondientes, en condiciones de acoplamiento de Buchwald utilizando catalizadores tales como BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, para proporcionar compuestos de Fórmula IX-1. Algunos compuestos de IX-1 son compuestos de la fórmula de 1-2. Algunos compuestos de Fórmula IX-1 se convierten a los compuestos de Fórmula (I-2) por medio de modificaciones químicas adecuadas de grupos R^{1b}, y/o R^{2b}, y/o los grupos R^{3B1}, y/o R^{3A1} en condiciones bien conocidas en la técnica. Algunos compuestos de fórmula VIII-1 también se pueden convertir en compuestos de fórmula IX-2 en condiciones apropiadas bien conocidas en la técnica. Los compuestos de fórmula IX-2 se pueden convertir además en compuestos de fórmula (I-2) por reacción con aminas HNR^{3B1}R^{3A1} disponibles en el comercio apropiadas, o las sales de HCl correspondientes, en condiciones bien conocidas en la técnica, por ejemplo, condiciones de acoplamiento de Buchwald utilizando catalizadores tales como BrettPhos Pd G1, aducto de metil t-butil éter, opcionalmente seguido de transformaciones químicas adicionales de los grupos R^{3B1} y/o R^{3A1} en condiciones bien conocidas en la técnica. Algunos compuestos de fórmula III-3, por ejemplo, el ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico, están disponibles en el comercio. Algunos compuestos de fórmula III-3 se pueden obtener fácilmente a partir de material disponible comercialmente (por ejemplo, 3,4-dimetoxibenzoato de metilo, 3,4-dimetoxibenzoato de etilo) mediante condiciones bien conocidas en la técnica.

Pruebas

La actividad inhibidora de G9a de los compuestos de la presente descripción se puede probar usando el ensayo in vitro descrito en los Ejemplos Biológicos 1 a continuación.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven a utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la presente descripción pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del sujeto al día, que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosis adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de

dosis adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este rango, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg por día. Para administración oral, las 5 composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contiene aproximadamente de 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 o 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de esta descripción, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad para tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto que se utiliza, la vía y forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de la presente descripción se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por suppositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es la oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente, que puede ajustarse según el grado de afección.

10 Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, incluidos los comprimidos, píldoras o cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación retardada) y la 20 biodisponibilidad del principio activo. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que presentan una biodisponibilidad deficiente, sobre la base del principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar incrementando el área superficial, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, la Pat. U.S. Nº. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1,000 nm en el cual el material activo es soportado en una matriz reticulada de macromoléculas. La Pat. U.S. Nº.

25 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que el principio activo se pulveriza hasta obtener nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y, a continuación, se dispersa en un medio líquido para obtener una formulación farmacéutica que presenta una biodisponibilidad notablemente elevada.

30 Las composiciones comprenden, en general, un compuesto de esta descripción en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, facilitan la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de esta descripción. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la materia.

35 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, salina, dextrosa acuosa y glicoles.

40 40 Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente descripción en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20^a ed., 2000).

45 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro de la variedad completa empleada por los expertos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99% en peso de un compuesto de esta divulgación basado en la formulación total, y el resto es uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Por ejemplo, el compuesto está presente en un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

50 Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente descripción o los otros fármacos puedan tener utilidad. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de la presente descripción se utiliza simultáneamente con uno o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos fármacos y el compuesto de la presente descripción. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente descripción y uno o

más de los otros fármacos se administran en diferentes esquemas superpuestos. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos, los compuestos de la presente descripción y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando cada uno se usa por separado.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que contienen uno o más fármacos, además de un compuesto de la presente descripción.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente descripción no solo con otro fármaco, sino también con dos o más fármacos activos. Asimismo, un compuesto de la presente descripción se puede usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que es útil un compuesto de la presente descripción. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente descripción. Cuando un compuesto de la presente descripción se utiliza simultáneamente con uno o más fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos además del compuesto de la presente descripción. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente descripción. La relación en peso del compuesto de la presente descripción al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis efectiva de cada uno.

Cuando el sujeto necesitado padece o corre el riesgo de sufrir de cáncer, se puede tratar con un compuesto de la presente descripción en cualquier combinación con uno o más agentes y/o terapias anticáncer. En algunas realizaciones, las terapias anticáncer pueden ser cirugía y/o radioterapia. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gosifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido retinoico trans total, doxorrubicina, vincristina, etopósido, gencitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, también denominado «paclitaxel», que es un conocido fármaco anticáncer que actúa mediante la potenciación y estabilización de la formación de microtúbulos y análogos del paclitaxel (Taxol™), tal como docetaxel (Taxotere™). Los compuestos que tienen el esqueleto básico del taxano como característica estructural común, también han demostrado tener la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descriptos en la presente.

Otros ejemplos de agentes anticáncer para su uso en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin o LY294002; inhibidores de Syk; anticuerpos (por ejemplo, rituxan); inhibidor de MET tal como foretinib, carbozantinib o crizotinib; inhibidor de VEGFR tal como sunitinib, sorafenib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, carbozantinib o axitinib; inhibidor de EGFR, tal como afatinib, brivanib, carbozantinib, erlotinib, gefitinib, neratinib o lapatinib; inhibidor de PI3K, tal como XL147, XL765, BKM120 (buparlisib), GDC-0941, BYL719, IPI145, BAY80-6946. BEX235 (dactolisib), CAL101 (idelalisib), GSK2636771, o TG100- 115; inhibidor de MTOR tal como rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus, XL388, XL765, AZD2013, PF04691502, PKI-587, BEZ235, o GDC0349; inhibidor de MEK, como AZD6244, trametinib, PD184352, pimasertinib, GDC-0973 o AZD8330; e inhibidor del proteasoma, como carfilzomib, MLN9708, delanzomib o bortezomib.

Otros agentes anticáncer que se pueden emplear en combinación con un compuesto de esta descripción incluyen adriamicina; dactinomicina; bleomicina; vinblastina; cisplatino; acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukin; altretamina; ambomicina; acetato de amelantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carbúricina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazine; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxiteno; citrato de droloxiteno; propionato de dromostanolona; diazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruclin; enplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (que incluye interleuquina II recombinante, o RIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3;

interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprolol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptoperquina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromin; 5 mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micoftenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsumicina; clorhidrato de 10 espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporquina; tenipósito; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de torremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaproetida; verteporquina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato 15 de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatin; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes anticáncer que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la descripción que incluyen 20 epi-análogos de 1,25 dihidroxivitamina D₃; 5-ethinilluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de AL1-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido 20 aminolevulínico; amrrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelíx; proteína morfogenética antídorsalizante-1; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-D1-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados 25 de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzolistaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de Bfgf; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calostina C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida- amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRestM3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína 30 quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cypemicina; fosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; desloretilina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; 35 didelemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxfeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogos de estramustina; agonistas de estrógeno; 40 antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestane; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorúnicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido 45 ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleukinas; iobenguano; yododoxorrúbicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladiina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido 50 lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; luteo texafirina; lisofillina; péptidos líticos; maytansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de la MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena mal apareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+, dietilestibestrol; molidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples 55 fármacos; terapia basada en el supresor tumoral múltiple 1; agente anticanceroso mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; myriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor oral 60 de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicina; palauamina; palmitoLrizoxina; ácido pamidrónico;

panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino y triamina; porfimer sódico; 5 porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario a base de proteína A; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxietilada piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; R11 retinamida; 10 rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginone B1; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena simple; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfosico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; eespongistatinaa 1; esqualamina; 15 inhibidores de la división de las células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; 20 trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de tiroides; estaño etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; 25 tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; trifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica eritrocitaria; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina stimalamer.

Otros agentes anticáncer que se pueden emplear en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano, etc.), 30 nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina, etc.) o análogos de purina (por ejemplo, mercaptoperquina, tioguanina, pentostatina, etc.).

Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, etc.), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, etc.), 35 antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, etc.), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa, etc.) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa, etc.).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto de esta descripción incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa, etc.), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano, etc.), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o 40 triacenos (decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato, etc.), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina, etc.), o análogos de purina (por ejemplo, mercaptoperquina, tioguanina, pentostatina, etc.).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona, etc.), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, etc.), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol y etinilestradiol, etc.), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona, etc.), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, etc.) y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida, etc.). Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descriptos en la presente para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, etc.), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona, etc.), 50 urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea, etc.), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazina, etc.) y supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida, etc.).

Ejemplos de agentes anticáncer que actúan mediante la detención de las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y que se pueden utilizar en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Isetionato de Mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751

(Abbott, también conocido como E-7010), Altorhytins (tal como Altorhtin A y Altorhtin C), Espongistatinas (tal como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de Cemadotin (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilones (tal como Epotilon A, Epotilon B, Epotilon C (también conocido como desoxiepotilon A o dEpoA)), Epotilon D (también denominado como KOS- 862, dEpoB y desoxiepotilon B), Epotilon E, Epotilon F, Epotilon B N-óxido, Epotilon A N-óxido, 16-aza-epotilon B, 21-aminoepotilon B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiepotilon D (también conocido como Desoxiepotilon F y dEpoF), 26-fluoroepotilon, Auristatina PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotin (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39 HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-1-Ser.HCl y RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, T1- 138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin AI (también conocido como BTO- 956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosine (también conocido como NSC- 5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicina, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetonato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tal como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribasoside, Caribacolinan, Halichondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A- 293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Fenilahistina (también conocido como NSC1-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D- 82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de Resverastatina sódico. BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) (Ejemplos) e intermediarios (Referencias) se dan para permitir a los expertos en la materia comprender más claramente y poner en práctica la presente descripción. No se deben considerar limitantes del alcance de la divulgación, sino meramente ilustrativas y representativas de la misma.

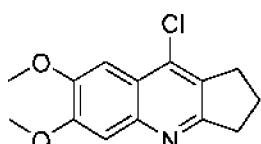
Los intermediarios comunes que se han realizado para las síntesis de los ejemplos descritos se enumeran a continuación en la Tabla A:

Tabla A

Intermediario Nº	Estructura	Intermediario Nº	Estructura
1		1-a	
2		6	
3		7	
4		8	
5		9	
1-a			

Referencia 1

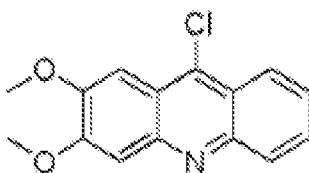
9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolone (Intermediario 1)



En un balón de 4 bocas de 3 L, se colocó ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico (80 g, 405,70 mmol, 1 eq), POCl_3 (2,5 L) y ciclopantanona (37,8 g, 449,38 mmol, 1,10 eq). La solución se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de la eliminación de los productos volátiles bajo presión reducida, el residuo restante se trató con hielo/agua (1,0 L), se alcalinizó con NaOH 1 N (aq) a pH=7~8 y se extrajo con una solución mixta de CH_2Cl_2 /metanol (MeOH) ($V/V=10/1$, 5 x 1,0 L). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo (EtOAc)/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,7 g, 24%). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 264,0.

Referencia 2

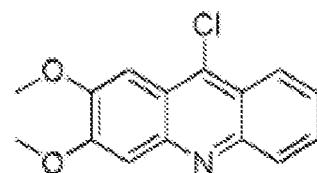
9-cloro-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridina (Intermediario 2)



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-amino-4, 5-dimetoxibenzoico y ciclohexanona siguiendo un método sintético similar al descrito para el **Intermediario 1** (referencia 1). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 278,1.

Referencia 3

5 9-cloro-2,3-dimetoxiacridina (**Intermediario 3**)



Etapa 1

10 A una solución de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo (10,0 g, 41,46 mmol, 1 eq) en MeOH (200 ml) se añadió Pd/C 10% (humedecido en 50% de agua, 2,0 g). La mezcla se desgasificó y purgó con gas hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente (rt) durante 16 h. Los sólidos se filtraron a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo como un sólido amarillo (7,6 g, 87%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 212,2.

Etapa 2

15 En un balón de 500 ml, se colocó 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (7,5 g, 35,51 mmol, 1 eq), yodobenceno (8,7 g, 42,65 mmol, 1,20 eq), 1,4-dioxano (150 ml), Cs₂CO₃ (23,2 g, 71,20 mmol, 2 eq), XantPhos (2,1 g, 3,63 mmol, 0,10 eq) y Pd₂(dba)₃ (1,8 g, 1,97 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C bajo N₂. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hexanos (1:2) para proporcionar 4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)benzoato de metilo como un sólido amarillo claro (4,55 g, 45%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 288,1.

20 Etapa 3

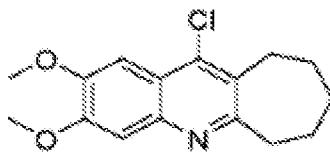
25 En un balón de 100 ml, se colocó 4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)benzoato de metilo (4,5 g, 15,66 mmol, 1 eq), MeOH (40 ml), agua (10 ml) NaOH (1,3 g, 31,32 mmol, 2 eq). La solución se agitó durante 4 h a 80 °C. La solución se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (20 ml) y se acidificó con HCl (1 mol/L) (pH ~4). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)benzoico como un sólido amarillo claro (3,58 g, 84%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 274,2.

Etapa 4

30 En un balón de 100 ml, se colocó una solución de ácido 4,5-dimetoxi-2-(fenilamino)benzoico (2,0 g, 7,32 mmol, 1 eq) y POCl₃ (40 ml). La solución se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió agua helada (50 ml), se alcalinizó con NaHCO₃ 10%, (aq) a pH 7~8 y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con EtOAc/Hexanos (1:1) como eluentes para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,54 g, 77%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 274,1.

Referencia 4

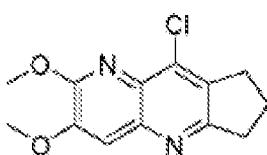
35 11-cloro-2,3-dimetoxi-6H,7H,8H,9H,10H-ciclohepta[b]quinolona (**Intermediario 4**)



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-amino-4,5-dimetoxibenzoico y cicloheptanona siguiendo un método sintético similar al descrito para el **Intermediario 1** (referencia 1), excepto que el producto bruto final se purificó por cromatografía flash en gel de sílice con EtOAc/Hexanos (1:1) como eluyentes para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo 1,7 g (21%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 292,0.

5 Referencia 5

9-cloro-2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridina (Intermediario 5)



Etapa 1

10 A una solución de ácido 5-bromo-6-metoxipiridin-2-carboxílico (500 mg, 2,15 mmol, 1 eq) en ácido sulfúrico (10 ml) en baño de hielo se añadió gota a gota HNO₃ (5 ml). La solución se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a rt, la solución se vertió en hielo/agua (20 ml). Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar ácido 3-amino-5-bromo-6-metoxipiridin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (260 mg, 44%). LCMS (ES) $[M-1]^+$ m/z 275,0.

Etapa 2

15 Al ácido 5-bromo-6-metoxi-3-nitropiridin-2-carboxílico (2,6 g, 9,39 mmol, 1 eq) en EtOH (25 ml) y agua (25 ml) se añadió NH₄Cl (1,49 g, 28,17 mmol, 3 eq) y Fe (polvo) (2,63 g, 46,95 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se alcalinizó con NaOH 2,0 N (aq) a pH ~10. El precipitado se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH/H₂O (V/V=1/1, 2 x 50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se redissolvió en DMF (20 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 μM, 120 g, *Tianjin Bonna-Agela Technologies*, gradiente de elución de 0% de MeCN en agua a 5% de MeCN en agua durante un período de 7 min, MeCN 100% a MeCN 100% durante un período de 4 min, donde ambos solventes contienen FA 0,05%) para proporcionar ácido 3-amino-5-bromo-6-metoxipiridin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (1,0 g, 43%). LCMS (ES) $[M-1]^+$ m/z 245,0.

Etapa 3

25 A una solución de ácido 3-amino-5-bromo-6-metoxipiridin-2-carboxílico (1,0 g, 4,05 mmol, 1 eq) en POCl₃ (30 ml) se añadió ciclopantanona (680 mg, 8,10 mmol, 2 eq). La solución se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (25 ml) y la mezcla se añadió lentamente en hielo/agua (100 ml) gota a gota. La mezcla luego se alcalinizó con NaOH 2,0 N (aq.) a pH = 10 y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hexanos (1/2) como eluyentes para proporcionar 3-bromo-9-cloro-2-metoxi-6H,7H, 8H-ciclopenta[b]1, 5-naftiridina como un sólido amarillo claro (700 mg, 55%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 315,1.

Etapa 4

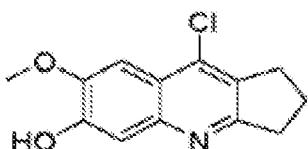
35 A una solución de 3-bromo-9-cloro-2-metoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridina (700 mg, 2,23 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (1,24 g, 6,69 mmol, 3 eq) en THF seco (15 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N₂ se añadió ⁷BuLi (2,7 ml, 2,5 M en hexano, 6,69 mmol, 3 eq) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse con H₂O (2 ml) seguido con H₂O₂ (30% ac., 2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h adicional. A la solución se añadió solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (30 ml) y la mezcla se agitó a rt durante 30 min. La mezcla bruta se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hexanos (2/1) como eluyentes para proporcionar 9-cloro-2-metoxi-6H, 7H, 8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-3-ol como un sólido amarillo claro (301 mg, 54%). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 251,2.

Etapa 5

5 A una solución de 9-cloro-2-metoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-3-ol (301 mg, 3,99 mmol, 1,2 eq) en MeCN (10 ml) se añadió K₂CO₃ (490 mg g, 3,02 mmol, 3 eq) y MeI (256 mg, 1,8 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a rt. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hexanos (2:1) como eluyentes para proporcionar 204 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 265,0.

Referencia 6

9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ol (**Intermediario 1-b**)



10 Etapa 1

15 En un balón de 4 bocas de 2 L se colocó 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolona (**Intermediario 1**) (31,6 g, 0,12 mol, 1 eq), CH₂Cl₂ (1,0 L) seguido por AlCl₃ (47,88 g, 0,36 mol 3 eq). La solución se agitó a 40 °C durante 16 h. Esta reacción se repitió en esta misma escala para 4 lotes. Las mezclas de reacción se combinaron, se trataron con hielo/agua (2,0 L) y se alcalinizaron con solución acuosa de NaOH (1,0 N) a pH 7~8. Las mezclas se combinaron y se usaron directamente en la próxima etapa sin purificación.

Etapa 2

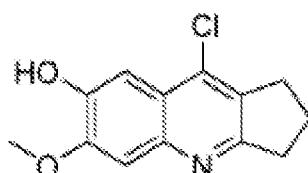
20 A la mezcla anterior se añadió CH₂Cl₂ (2,0 L), Boc₂O (314 g, 1,44 mol, 3 eq) y 4-dimetilaminopiridina (6,1 g, 0,05 mol, 0,10 eq). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La capa orgánica se separó. La capa de agua se extrajo de nuevo con una solución mixta de CH₂Cl₂/MeOH (V/V=10/1, 3,0 L) tres veces. Todas las capas orgánicas se combinaron y se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico. Despues de la eliminación de los solventes orgánicos bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hexanos (5:1 a 1:1) como eluyentes para proporcionar 9-cloro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-6-il carbonato de ter-butilo como sólido blanco (48 g, 20%), LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 350,1; y 9-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-7-il carbonato de ter-butilo como un sólido blanco (50 g, 21%), LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 350,1.

25 Etapa 3

30 En una solución rt de 9-cloro-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-6-il carbonato de ter-butilo (48,0 g, 0,14 mol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (175 ml) gota a gota. La solución se agitó a rt durante 16 h. Despues de la eliminación de productos volátiles bajo presión reducida, el residuo se trituró con EtOAc (2 x 200 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (25,26 g, 74%). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 250,0.

Referencia 7

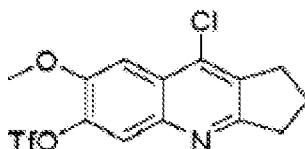
9-cloro-6-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-7-ol (**Intermediario 1-a**)



35 A una solución de 9-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-7-il carbonato de ter-butilo (**Referencia 6, etapa 2**) (1,2 g, 3,43 mmol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió una solución saturada de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) (gas) gota a gota. La solución se agitó a rt durante 16 h. Despues de la eliminación de productos volátiles orgánicos bajo presión reducida, el residuo restante se trituró con EtOAc (2x10 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (769,1 mg, 90 %). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 250,0.

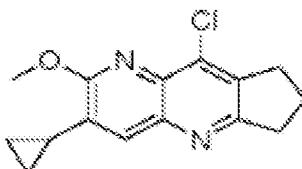
Referencia 8

Trifluorometansulfonato de 9-cloro-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ilo
(Intermediario 6)



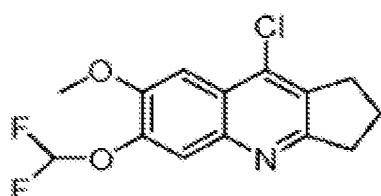
- 5 A 9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ol (**Intermediario 1-b, referencia 6**) (450 mg; 1,80 mmol; 1 eq.) en CH_2Cl_2 (7 ml) y Et_3N (3 ml) en baño de hielo bajo atmósfera de N_2 se añadió trifluorometansulfonato de trifluorometansulfonilo (762,71 mg; 2,70 mmol; 1,50 eq.) gota a gota. La mezcla se dejó calentar con el baño de hielo a rt y agitar a rt durante 6 hr. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice con MeOH 0-5%/ CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar El compuesto del título como un sólido blancuzco (350 mg, 51%), LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 382,1.

10

Referencia 99-cloro-3-ciclopropil-2-metoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridina (**Intermediario 7**)

- 15 Una mezcla de trifluorometansulfonato de 9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ilo (**Intermediario 6**) (50 mg; 0,13 mmol; 1 eq.), ácido ciclopropilborónico (13,50 mg; 0,16 mmol; 1,20 eq.), $\text{Pd}(\text{dpdpf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10,70 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.) y K_2CO_3 (54,22 mg; 0,39 mmol; 3 eq.) en tolueno (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con N_2 durante 2 min. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante 90 min. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo restante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice con $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$ 0-100% como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 62%). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 274,0.

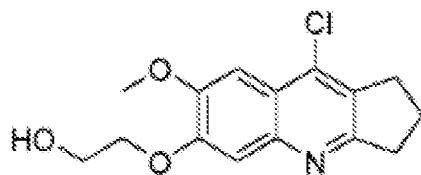
20

Referencia 109-cloro-6-(difluorometoxi)-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolona (**Intermediario 8**)

- 25 En 9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ol (**Intermediario 1-b**) (491 mg; 1,97 mmol; 1 eq.) y KOH (3309,81 mg; 58,99 mmol; 30 eq.) en MeCN (2 ml) y agua (2 ml) en un baño de hielo se añadió bromo(difluoro)methylfosfonato de dietilo (2*100,2 mg; 7,87 mmol; 4 eq.). Después de 5 min, la mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a rt durante 60 min y luego a 50 °C durante 60 min posteriormente. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron. Después de la eliminación de los productos volátiles orgánicos bajo presión reducida, el residuo restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con 0-50% de $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$ para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (385 mg, 65%). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 300,1.

30

Referencia 112-({9-cloro-7-metoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il} oxi)etan-1-ol (**Intermediario 9**)



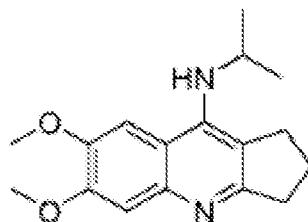
A un vial cargado con una solución de 9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-ol (**Intermediario 1-b**) (315 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en tolueno (1,0 ml) se añadió una solución de (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (761,20 mg; 3,15 mmol; 2,50 eq.) en tolueno (0,4 ml). La mezcla se agitó a 130 °C durante 15 min mientras que el N₂ se utilizó para soplar la mayor parte del solvente. Al residuo se añadió etano-1,2-diol (1 174,53 mg; 18,92 mmol; 15 eq.) en tolueno (0,8 ml). La mezcla se agitó a 130 °C durante 30 min mientras que el N₂ se utilizó para soplar la mayor parte del solvente. El vial se enfrió a rt y el residuo se sometió a la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con 0-100% de EtOAc/Hexanos como eluyentes para proporcionar 2-(9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-yl)oxietano (354 mg, 96%). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z m/z 294,2.

5

10

Ejemplo 1

Formiato de 6,7-dimetoxi-N-(propan-2-il)-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina



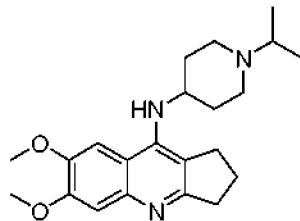
Al **Intermediario 1** (200 mg, 0,76 mmol, 1 eq), tolueno (5 ml), propan-2-amina (448 mg, 7,60 mmol, 10 eq), t-BuONa (146 mg, 1,52 mmol, 2 eq) se añadió cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter) (34 mg, 0,04 mmol, 0,05 eq). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 min, y se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 2 h, se enfrió a rt y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y la solución se filtró y sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna SunFire 5 μM, 19* 150 mm, Waters; gradiente de elución de 21 % de MeCN en agua a 36 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71,8 mg, 28 %). LCMS (ES) [M-FA+1]⁺ m/z 287,2.

15

20

Ejemplo 2

N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina; bis(ácido fórmico)



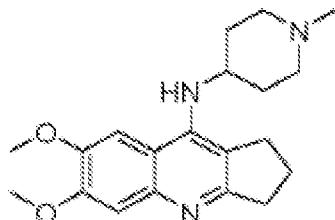
Una mezcla de **Intermediario 1** (200 mg, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en un vial de reacción para microondas de 20 ml se purgó con gas Ar durante 5 min. A la mezcla se añadió 1-isopropilpiperidin-4-amina (130 mg, 1,15 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetilo)fenil]paladio(II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, 60 mg) seguido por BuONa (293 mg, 3,03 mmol). El vial de reacción se selló y se sometió a un reactor de microondas a 115 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a rt, se trató con agua y se extrajo con 10% de MeOH/CH₂C₂ tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo restante se redisolvió en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna 5 μM SunFire, 19 x 150 mm, Waters; gradiente de elución de 5 % de MeCN en agua a 25 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. LCMS (ES) [M-2FA+1]⁺ m/z 370,4.

25

30

Ejemplo 3

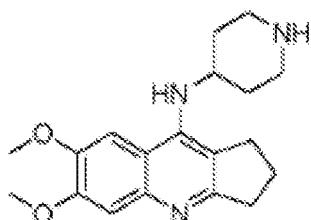
N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilpiperidin-4-amina • 2HCl



Una mezcla del **Intermediario 1** (80 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial de reacción de microondas de 10 ml se purgó con gas Ar durante 5 min. A la mezcla se añadió 1-metil-4-piperidina (52 mg, 0,46 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1-bifenil][2-(2-aminoetilo)fenil] paladio(II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, 24 mg) seguido por ^tBuONa (117 mg, 1,21 mmol). El vial de reacción se selló y se sometió a un reactor de microondas a 115 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y acetonitrilo y se filtró a través de un lecho pequeño de celite. La solución se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 10% de MeCN en agua a 40% de MeCN en agua durante 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (95 mg, 75%). LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 342,4.

Ejemplo 4

N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina; bis(ácido fórmico)



15 Etapa 1

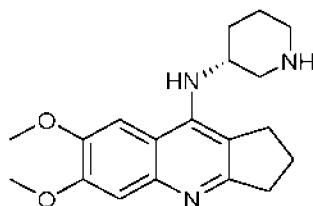
Una mezcla del **Intermediario 1** (320 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) en un vial de reacción de microondas se purgó con Ar gas durante 5 min. A la mezcla se añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (320 mg, 1,6 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1-bifenil][2-(2-aminoetilo)fenil]paladio(II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, 96 mg) seguido por ^tBuONa (468 mg, 4,85 mmol). El vial de reacción se selló y se sometió a un reactor de microondas a 115 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y se extrajo con 10%MeOH/CH₂Cl₂ tres veces. Las capas orgánicas se combinaron. Despues de la eliminación de los solventes orgánicos bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con 0- 10% de MeOH/CH₂Cl₂ como eluyentes para proporcionar 4-(6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como sólido blanco (390 mg, 77%).

25 Etapa 2

A una solución rt de 4-(6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como sólido blanco (190 mg, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ (5ml) se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 2 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 30 min. Despues de la eliminación de los productos volátiles orgánicos bajo presión reducida, el residuo restante se redissolvió en DMF y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna 5 μ M XBridge, 19 x 150 mm, Waters; gradiente de elución de 11 MeCN en agua a 39% de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco como un sólido blanco (120,8, 75%). LCMS (ES) [M-2FA+1]⁺ m/z 328,2.

Ejemplo 5

(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-3-amina-2HCl



Etapa 1

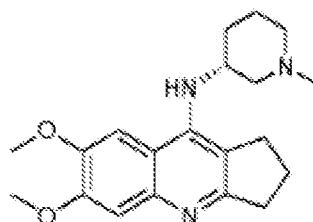
A una solución rt del **Intermediario 1** (300 mg; 1,14 mmol; 1 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (341,75 mg; 1,71 mmol; 1,50 eq.) y cloro[2- (diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetilo)fenil] paladio(II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, 45,44 mg) seguido por ^tBuONa (218,65 mg; 2,28 mmol; 2 eq.). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 min y se agitó a 125 °C durante 25 min. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con MeCN y los componentes insolubles se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se sometió a purificación por HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 5% de MeCN en agua a 95% de MeCN en agua durante un período de 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para dar (R)-3-((6,7-dimetoxy-2,3-dihidro-1H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en forma de sal de HCl como sólido blancuzco.

Etapa 2

A una solución de la anterior sal de HCl de (R)-3-((6,7-dimetoxy-2,3-dihidro-1H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo HCl en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se sometió a purificación por HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 5% de MeCN en agua a 40% de MeCN en agua durante un período de 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para dar El compuesto del título como un sólido blanco. (344 mg, 75%). LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 328,3.

Ejemplo 6

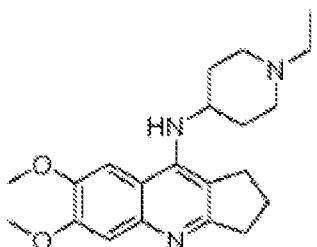
(3R)-N-{6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-metilpiperidin-3-amina 2HCl



Una solución rt de (3R)-N-{6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}piperidin-3-amina 2HCl (**Ejemplo 5**) (0,20 g; 0,61 mmol; 1 eq.) y formaldehído (0,18 ml; 2,44 mmol; 4 eq.) en MeOH (2 ml) se agitó a rt durante 10 min seguido por cianoborohidruro de sodio (0,12 g; 1,83 mmol; 3 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 15 h, después de los cual la solución bruta se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se diluyó con agua y MeCN y se sometió a purificación por HPLC preparativa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 5% de MeCN en agua a 95% de MeCN en agua durante un período de 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para dar el compuesto del título como sólido blanco (93 mg, 45%). LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 342,2.

Ejemplo 7

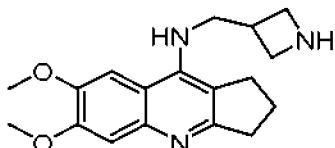
N-{6,7-dimetoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl}-1-etilpiperidin-4-amina 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-ethyl-4-piperidina en lugar de 1-metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 356,3.

Ejemplo 8

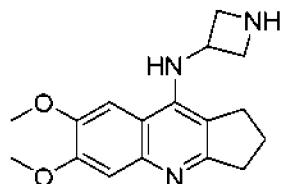
5 N-[(azetidin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** y siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó 3-(aminometil)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 314,2.

Ejemplo 9

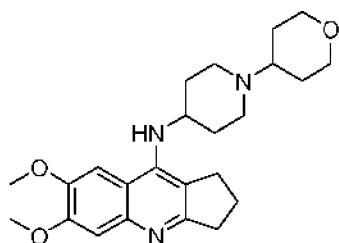
20 N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azetidin-3-amina 2HCl



15 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** y siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó 3-amino-1-azetidincarboxilato de ter-butilo en lugar de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 300,4.

Ejemplo 10

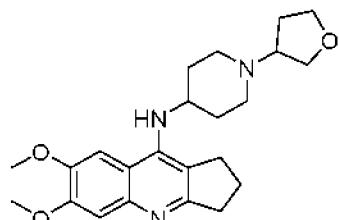
20 N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(oxan-4-il)piperidin-4-amina • 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-tetrahidro-2H-piran-4-il-4-piperidinamina 2HCl en lugar de 1-metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 412,5.

Ejemplo 11

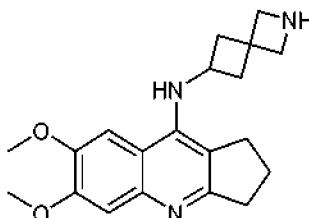
25 N- {6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(oxolan-3-il)piperidin-4-amina • 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-amina en lugar de 1-metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 398,4.

Ejemplo 12

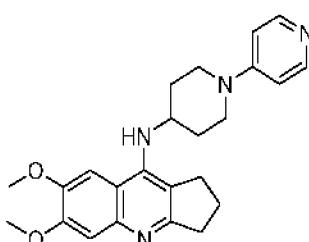
5 N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-2-azaspiro[3,3]heptan-6-amina 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó 6-amino-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de ter-butilo en lugar de (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 340,2.

Ejemplo 13

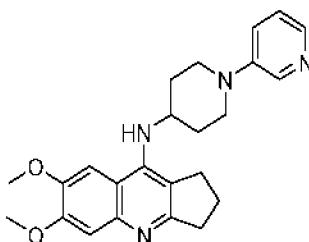
10 N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-4-il)piperidin-4-amina 2HCl



15 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(4-piridinil)-4-piperidinamina 2HCl en lugar de 1- metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 405,3.

Ejemplo 14

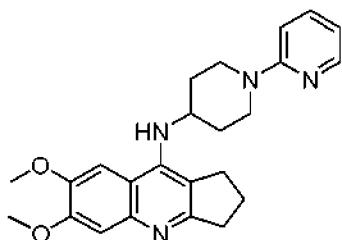
N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-3-il)piperidin-4-amina 2HCl



20 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(Piridin-3-il)piperidin-4-amina en lugar de 1-metil- 4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 405,2.

Ejemplo 15

N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(piridin-2-il)piperidin-4-amina 2HCl

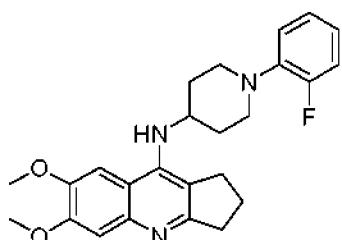


El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(2-Piridinil)-4-piperidinilamina en lugar de 1- metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 405,2.

5

Ejemplo 16

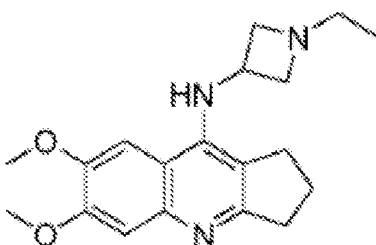
Clorhidrato de N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(2-fluorofenil)piperidin-4-amina



10 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(2-fluorofenil)piperidin-4-amina en lugar de 1- metil-4-piperidina. El producto bruto final se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Luna C18, gradiente de elución de 10% de MeCN en agua a 40% de MeCN en agua durante un período de 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco amarillento. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 422,3.

Ejemplo 17

N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-ethylazetidin-3-amina 2HCl

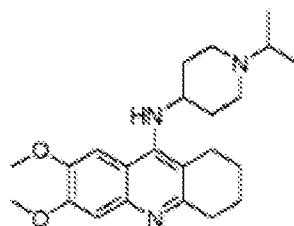


15

20 A N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azetidin-3-amina (HCl)₂ (**Ejemplo 9**; 40 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) y base de Hunig (0,23 ml; 1,34 mmol; 10 eq.) en N,N-dimetilformamida (1,34 ml) a temperatura ambiente se añadió yodoetano (0,01 ml; 0,13 mmol; 1 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (17 h) luego se diluyó con 1:1 PhMe/EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se tomó en HCl 1,0 N (1,5 ml) y se sometió a purificación por HPLC preparativa en fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 0% de MeCN en agua a 70% de MeCN en agua durante un período de 13 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para proporcionar el producto del título como un polvo incoloro (4,6 mg; 11%). LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 328,4.

Ejemplo 18

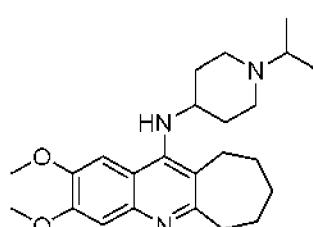
25 6,7-dimetoxi-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-amina; bis (ácido fórmico)



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 2** y 1-isopropilpiperidin-4-amina siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo **2**. El compuesto bruto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (Prep-C18, columna 5 μ M SunFire, 19 * 150 mm, *Waters*; gradiente de elución de 2 % de MeCN en agua a 11 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71,8 mg, 21%). LCMS (ES) [M- 2FA+1]⁺m/z 384,3.

Ejemplo 19

N- {2,3-dimetoxi-6H,7H, 8H,9H, 10H-ciclohepta[b]quinolin-11-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina; bis(ácido fórmico)

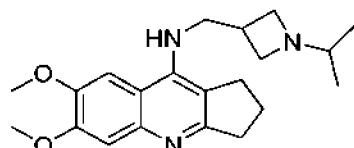


10 En un vial de 40 ml se colocó **Intermediario 4** (300 mg, 1,03 mmol, 1 eq), 1,4-dioxano (20 ml), 1-(propan-2-il)piperidin-4-amina (438,8 mg, 3,09 mmol, 3 eq), t BuONa (296,6 mg, 3,09 mmol, 3 eq) y 3er precatalizador BrettPhos (45 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq). La mezcla se purgó con N_2 durante 5 min y luego se agitó a 90 °C bajo N_2 durante 2 h. La mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase inversa (Prep-C18, columna 5 μ M XBridge, 19 * 150 mm, *Waters*; gradiente de elución de 2% de MeCN en agua a 17% de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (216,4 mg, 47%).

15 LCMS (ES) [M-2FA+1]⁺ m/z 398,2.

Ejemplo 20

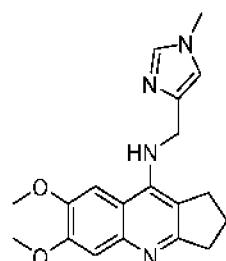
6,7-dimetoxi-N-[(1-(propan-2-il)azetidin-3-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina 2HCl



20 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo **3**, excepto que se usó (1-isopropilazetidin-3-il)metanamina en lugar de 1- metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 356,2

Ejemplo 21

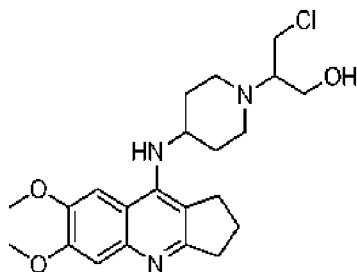
6,7-dimetoxi-N-[(1-metil-1H-imidazo1-4-il)metil]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-(4-piridinil)-4-piperidinamina 2HCl en lugar de 1- metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 339,1.

Ejemplo 22

5 3-cloro-2- [4- ({6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il} amino)piperidin-1-il] propan-1-ol 2HCl

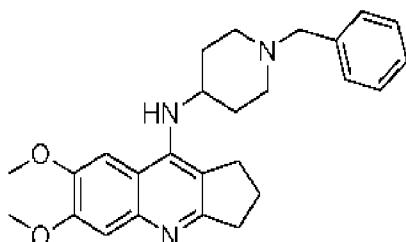


El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó oxalato de 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina en lugar de 1- metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido color canela. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 420,3.

10

Ejemplo 23

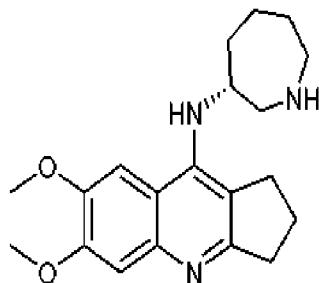
1-bencil-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina 2HCl



15 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-bencil-4-piperidinamina en lugar de 1-metil-4-piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 418,4.

Ejemplo 24

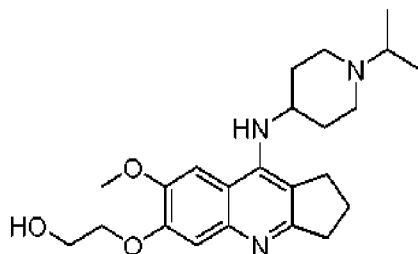
(3R)-N- {6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azepan-3-amina 2HCl



20 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó (R)-3-aminoazepan-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 342,1.

Ejemplo 25

2-[(7-metoxi-9-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]amino]-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6-il)oxi]etan-1-ol 2HCl

**Etapa 1**

5 A una solución del **Intermediario 9** (354 mg; 1,21 mmol; 1 eq) y diisopropiletil amina (1,0 ml) en CH_2Cl_2 (3 ml) y DMF (1,5 ml) bajo atmósfera de N_2 en baño de hielo se añadió ter-butil(cloro)dimetilsilano (272,46 mg; 1,81 mmol; 1,50 eq.). La mezcla se dejó calentar con baño de hielo a rt y agitar a rt durante 1,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Despues de la eliminación de los productos volátiles orgánicos bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con 0-30% de EtOAc/Hexanos como eluyentes para proporcionar 6-{2-[(ter-butildimetsiloxi)oxi]etoxi}-9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina como sólido blanco (360 mg, 73%) LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+/\text{m/z}$ 408,8.

Etapa 2

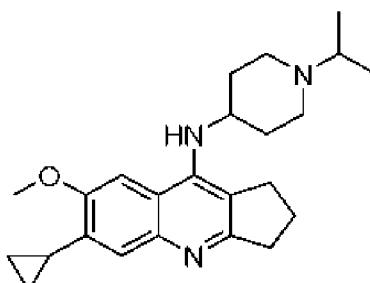
15 Una mezcla de 6-{2-[(ter-butildimetsiloxi)oxi]etoxi}-9-cloro-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (90 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial de reacción de microondas de 10 ml se purgó con gas Ar durante 5 min. A la mezcla se añadió 1-metil-4-piperidina (52 mg, 0,46 mmol), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (BrettPhos Pd G1, aducto de metil ter-butil éter, 18 mg; 0,023 mol; 0,10 eq) seguido por $^t\text{BuONa}$ (99 mg, 0,88 mmol, 4,0 eq). El vial de reacción se selló y se sometió a un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Despues de la eliminación de los solventes orgánicos bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con 0-100% de EtOAc/Hexanos como eluyentes para proporcionar N-(6-{2-[(ter-butildimetsiloxi)oxi]etoxi}-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina como un sólido blanco (75mg, 66%). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+/\text{m/z}$ 513,8.

Etapa 3

25 A una solución de N-(6-{2-[(ter-butildimetsiloxi)oxi]etoxi}-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina (75 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 ml, 1,0 N en THF) y agua (0,4 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 25 min. Los solventes orgánicos se eliminaron bajo presión reducida, la mezcla restante se trató con agua y se extrajo con 25% de $^t\text{PrOH}/\text{cloroformo}$ tres veces. Despues de la eliminación de los productos orgánicos volátiles bajo presión reducida, el residuo se redissolvió en DMSO, se filtró y se sometió a purificación en HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de elución de 0% de MeCN en agua a 20% de MeCN en agua durante un período de 20 min, donde ambos solventes contienen HCl 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. LCMS (ES) $[\text{M}-2\text{HCl}+1]^+/\text{m/z}$ 400,2

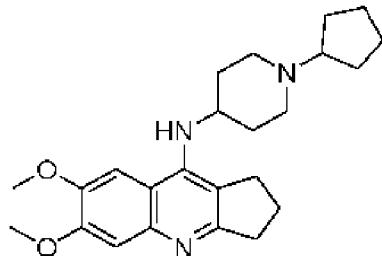
Ejemplo 26

N-{6-ciclopropil-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina 2HCl



El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 7** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-isopropilpiperidin-4-amina en lugar de 1-metil-4- piperidina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 380,2.

Ejemplo 27 1-ciclopentil-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-4-amina 2HCl

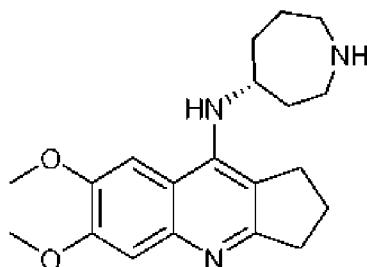


El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 3, excepto que se usó 1-ciclopentil-4-piperidinilamine en lugar de 1-metil- 4-piperidina y N-metil-2-pirrolidinona como solvente. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 396,2.

10

Ejemplo 28

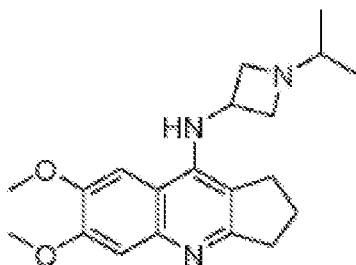
(4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azepan-4-amina 2HCl



15 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó ter-butil (R)-4-aminoazepane-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de ter-butil (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 342,2.

Ejemplo 29

(4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilazepan-4-amina 2HCl

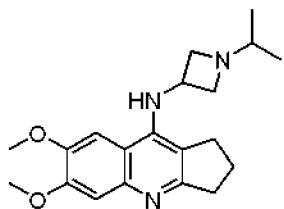


El compuesto del título se preparó a partir del (4R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin- 9-yl}azepan-4-amina 2HCl (**Ejemplo 28**) siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) $[M-2HCl+1]^+$ m/z 356,1.

25

Ejemplo 30

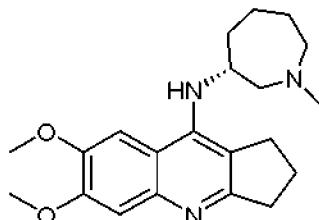
N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-(propan-2-il)azetidin-3-amina 2HCl



5 El compuesto del título se preparó a partir del N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azetidin-3-amina 2HCl (**Ejemplo 9**) (50 mg; 0,17 mmol; 1 eq.), siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 6, excepto que se usó propan-2-ona en lugar de formaldehído. El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 342,4

Ejemplo 31

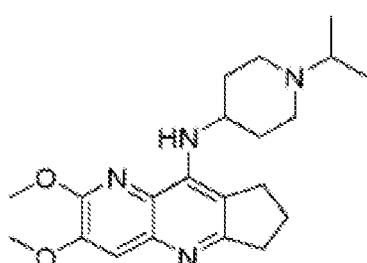
(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-1-metilazepan-3-amina 2HCl



10 El compuesto del título se preparó a partir del (3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}azepan-3-amina 2HCl (**Ejemplo 24**) siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 356,3.

Ejemplo 32

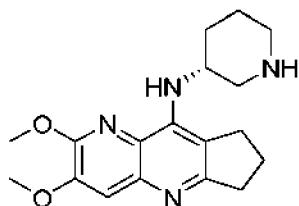
15 N-[2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il]-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina (sal de bis ácido fórmico)



20 En un vial de 40 ml, se colocó **Intermediario 5** (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq.), dioxano (10 ml), 1-(propan-2-il)piperidin-4-amina (243 mg, 1,71 mmol, 3 eq.), t-BuONa (164 mg, 1,71 mmol, 3 eq.) y 3er precatalizador BrettPhos (27 mg, 0,03 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C bajo N₂ y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con DMF (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, 5 μM XBridge, 19 * 150 mm, Waters; gradiente de elución de 2% de MeCN en agua a 20 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (82,9 mg, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 10,53 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (br, 1H), 4,63-4,43 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,60-3,32 (m, 3H), 3,19-3,08 (m, 6H), 2,27-2,03 (m, 6H), 1,32 (d, J=7,2 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 371,2.

Ejemplo 33

(3R)-N-[2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il]piperidin-3-amina HCl

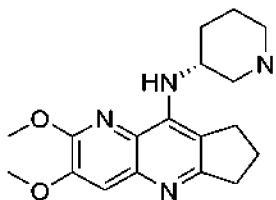


En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de **Intermediario 5** (120 mg, 0,45 mmol, 1 eq.), dioxano (10 ml), (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (270 mg, 1,35 mmol, 3 eq.), 3er precatalizador BrettPhos (18 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq.) y t-BuONa (130 mg, 1,35 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C bajo N₂ y luego se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluida con diclorometano (CH₂Cl₂)/MeOH (10/1) para proporcionar (7R)-1-ter-butil-7- ([2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il]amino)-1^h[3],3-oxazocan-2-ona como un sólido blancuzco (132 mg, 68%). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 429,2.

5 A una solución de (R)-3-((2,3-dimetoxi-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[b][1,5]naftiridin-9-il)amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (132 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió HCl/dioxano (0,4 ml, 4 M en dioxano, 1,55 mmol, 5 eq.). La solución se agitó durante 2 h a rt. La mezcla se concentró bajo vacío, se diluyó ± con DME (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna 5 µm XBridge, 19 x 150 mm, *Waters*; gradiente de elución de 2% de MeCN en agua a 12 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%). Al eluyente se añadió HCl 1 M (aq., 10 ml) y la solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (81,1 mg, 66%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 14,62 (br, 1H), 9,50 (br, 2H), 7,57 (br, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,48-3,14 (m, 8H), 2,80- 2,74 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 329,2.

Ejemplo 34

(3R)-N-[2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il]-1-metilpiperidin-3-amina HCl

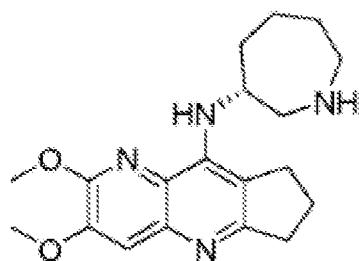


20 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 5** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo **32**, excepto que se usó (3R)-1-metilpiperidin-3-amina en lugar de 1-(propan- 2-il)piperidin-4-amina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco liofilizado (44,2 mg, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 14,57 (br, 1H), 11,30 (br, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (br, 1H),

25 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,33-3,12 (m, 4H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,06-1,80 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 343,2.

Ejemplo 35

(3R)-N-[2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il] azepan-3-amina HCl

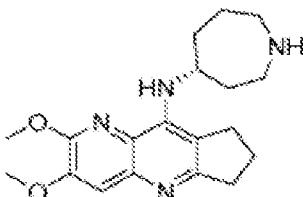


30 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 5** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo **33**, excepto que se usó (3R)-3-aminoazepan-1-carboxilato de ter-butilo en lugar del (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro liofilizado (42,8 mg, 31%).

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 1H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 343,2.

Ejemplo 36

(4R)-N-[2, 3-dimetoxi-6H, 7H, 8H-ciclopenta[b]1,5-naftiridin-9-il] azepan-4-amina HCl

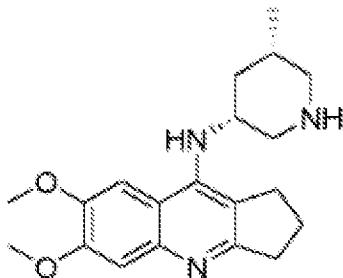


5

El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 5** siguiendo un método sintético similar al descripto para el ejemplo 33, excepto que se usó (4R)-4-aminoazepan-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro liofilizado (36 mg, 43%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 2H) 3,24-3,21 (m, 2H), 2,39-1,95 (m, 8H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 343,2.

Ejemplo 37

(3R,5S)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5-metilpiperidin-3-amina



15 N-[(3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de ter-butilo (0,14 g; 0,64 mmol; 1 eq.) (Synthonix) se disolvió en CH₂Cl₂ (seco, 2 ml). Se añadió trietilamina (0,11 ml; 0,77 mmol; 1,20 eq.) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Luego se añadió gota a gota cloruro de bencilo (0,10 ml; 0,74 mmol; 1,15 eq.) disuelto en 0,5 ml de CH₂Cl₂. Después de 1,3 h, la reacción se inactivó con solución de HCl 1 M (2 ml) y se dividió en CH₂Cl₂ (25 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con CH₂Cl₂ (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-40% de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar una película de (3R,5S)-3-[(ter-butoxi)carbonil]amino-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,114 g, 51%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,45-3,98 (m, 4H), 3,61-3,41 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,43 (s, 12H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H). MS (ES): (M+Na)⁺ = 371,3.

20 (3R,5S)-3-[(ter-butoxi)carbonil]amino-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (114 mg; 0,33 mmol; 1 eq.) se disolvió en CH₂Cl₂ (seco, 3 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido trifluoroacético (1,10 ml; 0,30 mol/L; 0,33 mmol; 1,01 eq.). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se evaporó. El residuo se suspendió con tolueno (20 ml) y se evaporó de nuevo a un residuo que se usó como tal en la próxima etapa.

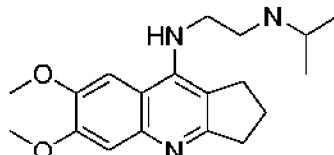
25 (3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo; ácido trifluoroacético (118,7 mg; 0,33 mmol; 1,20 eq.) y 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (72 mg; 0,27 mmol; 1 eq.) se suspendieron en 1,4-dioxano (seco, 3 ml). La mezcla se purgó con Ar. Se añadieron BrettPhos Pd G1 (21,8 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.) (Aldrich) y NaO*t*Bu (157,4 mg; 1,64 mmol; 6 eq.), el recipiente de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 50 m. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite, y luego se lavó con EtOAc y 5-10% de MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar (3R,5S)-3-({6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (76 mg, 58% para el producto protegido con Cbz). MS (ES): (M+H)⁺ = 476,4.

30 (3R,5S)-3-({6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (76 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) se disolvió en etanol caliente (absoluto, 4 ml). Luego se añadió 10% de paladio on carbón (Aldrich, húmedo, ~90 mg) en etanol (~ 1 ml) y el recipiente de reacción se cargó con un balón lleno de H₂. Después de 3 h, la mezcla se purgó con gas nitrógeno, se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. Después de la evaporación, el

residuo bruto se combinó con el producto desprotegido recogido en la etapa anterior y se purificó por cromatografía en fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente HCl acuoso/acetonitrilo 0,1%). La liofilización dio un sólido blanco de (3R,5S)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5-metilpiperidin-3-amina 2HCl (66 mg, 64 % (dos etapas)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 14,36 (s, 1H), 9,82-9,32 (m, 2H), 8,29 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,05-3,85 (m, 6H), 3,31- 3,03 (m, 8H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H), 1,81- 1,62 (m, 1H), 0,96 (d, J= 6,5 Hz, 3H). MS (ES): (M+H)⁺ = 342,2.

Ejemplo 38

6,7-dimetoxi-N- {2-[(propan-2-il)amino]etil}-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina

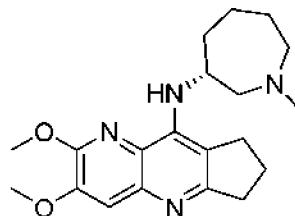


10 El compuesto del título se preparó a partir del **Intermediario 1** siguiendo un método sintético de 2 etapas similar al descripto para el ejemplo 5, excepto que se usó N-(2-aminoetil)-N-(propan-2-il)carbamato de ter-butilo en lugar del (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z 330,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,78 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,17 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 4,01 (d, J= 19,8 Hz, 6H), 3,46 (p, J= 6,6 Hz, 1H), 3,40 (dt, J= 11,1, 7,0 Hz, 4H), 3,16 (t, J= 7,9 Hz, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,39 (d, J= 6,5 Hz, 6H).

15

Ejemplo 39

(3R)-N-[2, 3-dimetoxi-6H, 7H, 8H-ciclopenta[b]1, 5-naftiridin-9-il]-1-metilazepan-3-amina HCl



20 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (3R)-N-[2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b]1,5- naftiridin-9-il]azepan-3-amina cloruro de hidrógeno (80 mg, 0,23 mmol, 1 eq.), MeOH (5 ml), CH₂O (aq.) (1 ml), TEA (70 mg, 0,69 mmol, 3 eq.) y NaBH(OAc)₃ (244 mg, 1,15 mmol, 5 eq.). La solución se agitó durante 16 h a rt y se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con MeOH (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase inversa (Prep-C18, columna 5 μM XBridge, 19 x 150 mm, Waters; gradiente de elución de 2 % de MeCN en agua a 18 % de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde ambos solventes contienen FA 0,1%). Los eluyentes se concentraron bajo vacío y se añadieron H₂O (10 ml) y HCl 1 M (aq. 1 ml). La solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde oscuro (15,5 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (s, 1H), 5,08- 5,00 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,89-3,68 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 4H), 2,25-1,70 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 357,5.

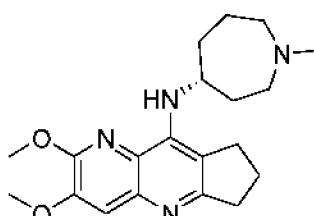
25

25

25

Ejemplo 40

(4R)-N- {2,3-dimetoxi-6H,7H,8H-ciclopenta[b] 1,5-naftiridin-9-il}-1-metilazepan-4-amina HCl



30

30

30

35

35

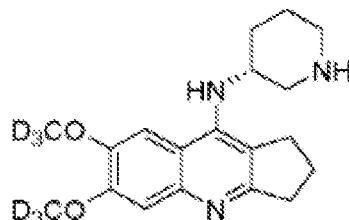
35

En un vial de 40 ml, se colocó una mezcla de (R)-N-(azepan-4-il)-2,3-dimetoxi-7,8-dihidro- 6H-ciclopenta[b][1,5]naftiridin-9-amina HCl (100 mg, 0,26 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 ml), y TEA (78,8 mg, 0,78 mmol, 3 eq.), la mezcla se agitó durante 15 minutos a rt, HCHO (30 % acuosa, 3 ml) y NaBH(OAc)₃ (276 mg, 1,3 mmol, 5 eq.) se añadieron posteriormente. La mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C y luego se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con DMF (5 ml), se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase inversa (Prep-C18, columna 5 μM XBridge, 19 x 150 mm, Waters; gradiente de elución de 4% de MeCN en agua a 20 % de MeCN en agua durante un período

de 6 min, donde ambos solventes contienen TFA 0,1%). Los eluyentes se concentraron bajo vacío, y se añadieron H₂O (10 ml) y HCl 1 M (aq., 1 ml). La solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (54 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 7,38 (s, 1H), 4,19 (d, J=2,8 Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 3H), 3,51-3,32 (m, 3H), 3,32-3,12 (m, 3H), 2,97 (d, J=2,5 Hz, 3H), 2,51-2,27 (m, 5H), 2,19-1,94 (m, 3H).
5 LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 357,2.

Ejemplo 41

(3R)-N-[6,7-di(2H₃)metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-3-amina



10 A una solución del **Intermediario 1** (650 mg; 2,46 mmol; 1 eq.) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C se añadió BBr, (6,16 ml; 1 mol/L; 6,16 mmol; 2,50 eq.). La solución se calentó a rt, se concentró, y se diluyó con agua y solución saturada de NaHCO₃, seguido por NaOH 4 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se acidificó con HCl concentrado a pH=5, y se filtró para dar 9-cloro-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6,7-diol como un sólido amarillo (299 mg, 52%). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 235,4, 237,6.

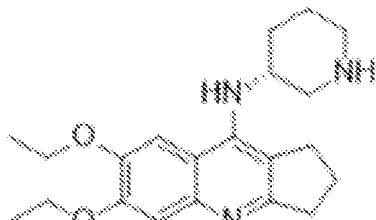
15 A una suspensión de 9-cloro-4-(clorohidrógeno)-1H,2H,3H-4-oxo-4-ciclopenta[b]quinolin-6,7-diol (600 mg; 2,20 mmol; 1 eq.) y fluoruro de cesio (2 002,14 mg; 13,18 mmol; 6 eq.) en DMF (18 ml) se añadió yodo(²H₃)metano (0,55 ml; 8,79 mmol; 4 eq.). Despues de 4 h a rt, la mezcla se calentó a 55 °C durante 2 h, y se enfrió a rt. Se añadieron agua y EtOAc, la solución se filtró, y La capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar 9-cloro-6,7-bis(²H³)metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (160 mg, 27%). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 269,4, 271,8.

20 A una solución de 9-cloro-6,7-bis(²H₃)metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (160 mg; 0,59 mmol; 1 eq.) en dioxano (5 ml) se añadió (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (178,19 mg; 0,89 mmol; 1,50 eq.) seguido por precatalizador BrettPhos G1 (47,38 mg; 0,06 mmol; 0,10 eq.) y NaOtBu (171,01 mg; 1,78 mmol; 3 eq.). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min, se selló y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua y EtOAc, la capa orgánica se separó y concentró para dar (3R)-3-[(6,7-bis(²H³)metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo, que se usó sin purificación (250 mg, 97%). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 433,8.

25 A una solución de (3R)-3-[(6,7-bis(²H³)metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il)amino]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg; 0,58 mmol; 1 eq.) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente, y se concentró para eliminar TFA, el residuo se diluyó con AcCN/HCl 1 N y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, Gradiente HCl acuoso/acetonaítrilo 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (165 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9,33 (s, 2H), 8,17 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,27-3,05 (m, 5H), 2,74 (s, 1H), 2,14 (p, J= 7,5 Hz, 2H), 2,01 (d, J= 10,2 Hz, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,79 (d, J= 13,3 Hz, 1H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 334,02.

Ejemplo 42

(3R)-N-[6,7-di(2H₃)etoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-3-amina :



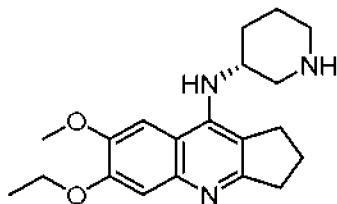
35 A una solución de 9-cloro-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-6,7-diol (125 mg; 0,53 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) se añadió K₂CO₃ (365,98 mg; 2,65 mmol; 5 eq.) y yodoetano (0,17 ml; 2,12 mmol; 4 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 2 h, y se calentó a 55 °C durante 55 h, la solución oscura se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas

se concentraron y se sometieron a purificación en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 100:0$ a 50:50) para dar 9-cloro-6,7-dietoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (25 mg, 16%). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ /m/z 291,5, 293,8.

A una solución de 9-cloro-6,7-dietoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (25 mg; 0,09 mmol; 1 eq.) y (3R)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (25,74 mg; 0,13 mmol; 1,50 eq.) en dioxano (1,5 ml) se añadió precatalizador Brettphos (6,84 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.) y NaOtBu (24,70 mg; 0,26 mmol; 3 eq.). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió y se diluyó con agua y EtOAc, la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar (3R)-3-[(6,7- di(²H₃)etoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como producto bruto, que se diluyó con CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (1,5 ml), se agitó durante 1,5 h, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (11 mg, 36%), ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 9,50 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,26 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* = 19,5, 7,7 Hz, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,13 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,04-1,76 (m, 4H), 1,38 (dt, *J* = 12,8, 6,9 Hz, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 356,1.

Ejemplo 43

15 (3R)-N-[6-etoxy-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]piperidin-3-amina



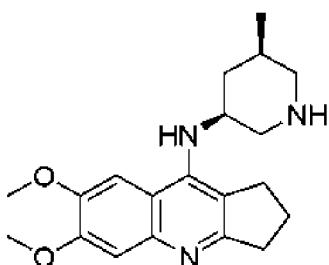
Intermediario 1-b (500 mg; 2 mmol; 1 eq.) se suspendió en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron yodoetano (0,32 ml; 4 mmol; 2 eq.) y carbonato de potasio (829,02 mg; 6,01 mmol; 3 eq.) y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 3 h, la mezcla se dividió en EtOAc y agua. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con agua y NaCl (aq.). Despues de secar sobre Na₂SO₄ y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar como un sólido blancuzco de 9-cloro-6-etoxi-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (0,38 g, 68%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,38-7,33 (m, 2H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,15(dt, J = 18,4, 7,6 Hz, 4H), 2,22 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 277,5.

25 9-cloro-6-etoxi-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (0,38 g; 1,37 mmol; 1 eq.) se disolvió parcialmente en 1,4-dioxano (9 ml) y la mezcla se purgó con gas argón. Se añadieron (3R)- 3-aminopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,33 g; 1,64 mmol; 1,20 eq.), BrettPhos Pd G1 (32,79 mg; 0,04 mmol; 0,03 eq.) y luego NaOtBu (0,53 g; 5,47 mmol; 4 eq.). La reacción se agitó en un bloque térmico a 110 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc caliente. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) para dar un residuo vítreo de (3R)-3-({6-etoxi-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,6 g, 99%). ¹H RMN(400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,32 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,91- 3,75 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 4H), 2,16 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,43 (d, *J* = 20,8 Hz, 9H). LCMS (ES) [M+1]⁺/m/z 442,0.

(3R)-3-({6-etoxy-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}amino)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,60 g; 1,36 mmol; 1 eq.) se disolvió en CH_2Cl_2 (6 ml). Se añadió lentamente ácido trifluorocáptico (3,40 ml; 0,40 mol/L; 1,36 mmol; 1 eq.). Despues de 2 h, la solución de reacción se evaporó a sequedad. Se resuspendió en tolueno (20 ml) y se evaporó a sequedad nuevamente. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna Waters XSelect CSH C18, gradiente de HCl acuoso/acetonitrilo 0,1%) para dar un sólido blanco de (3R)-N-{6-etoxy-7-metoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}piperidin-3-amina 2HCl (0,56 g, 62%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\ddot{\text{c}}/6$) δ 9,51 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,30-3,03 (m, 7H), 2,76 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,09-1,76 (m, 4H), 1,43 (s, 3H). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ /m/z 341,9.

Ejemplo 44

(3S,5R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl}-5-metilpiperidin-3-amina



En un vial de 40 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una mezcla de (cis)-ter-butil-3- amino-5-metilpiperidin-1- carboxilato (1 g, 4,67 mmol, 1 eq.), dioxano (20 ml), 9-cloro-6,7- dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (1,2 g, 4,67 mmol, 1 eq.), t-BuONa (1,3 g, 14 mmol, 3,0 eq.) y precatalizador BrettPhos de 3era generación (211,5 mg, 0,23 mmol, 5 0,05 eq.). La solución se agitó durante 2 hr a 90 °C. Las mezclas se combinaron y se concentraron bajo vacío. El

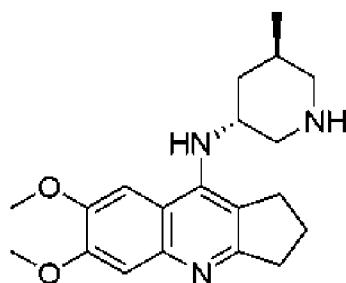
residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc para proporcionar (±)-ter-butil (3S,5R)-3-([6,7- dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]amino)-5-metilpiperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo (1,2 g, 58 %). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 442,3.

En un balón de 50 ml, se colocó una mezcla de (3S,5R)-3-([6,7- dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]amino)- 10 5-metilpiperidin-1-carboxilato de (±)-ter-butilo (1,2 g, 2,72 mmol, 1 eq.), CH₂Cl₂ (20 ml), HCl 4 M/dioxano (10,2 ml, 40,8 mmol, 15 eq.). La solución se agitó durante 5 h a rt. Los sólidos se filtraron para proporcionar una mezcla racémica de N-{6,7-dimetoxi- 1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5-metilpiperidin-3-amina como sólido blanco 780 mg (75,95%). LCMS (ES) [M-2HCl+1]⁺ m/z 342,2.

15 La mezcla se separó por Pre-Chair-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALCEL OD-3, 4,6*50 mm, 3,0 um; fase móvil, A: n-Hexano (MIPA 0,2%); B: EtOH/MeOH=1/1; Detector, 190 nm a 500 nm para proporcionar 273,8 mg (49,29 %) de (3R, 5S)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H, 3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5metilpiperidin-3-amina como sólido blancuzco y 279,2 mg (36%) de (3S,5R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-metilpiperidin-3-amina como sólido blancuzco.¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 10,0-9,50 (br, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,70 (br, 1H), 4,29- 20 4,29 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,53- 1,41 (m, 1H), 0,89 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 342,2.

Ejemplo 45

(3R,5R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5-metilpiperidin-3-amina



25 En un balón de 250 ml, se colocó una solución de (2R)-2-aminopentanodioato de 1,5-dimetilo (9,8 g, 55,94 mmol, 1 eq.) en MeOH (100 ml), TEA (17,0 g, 167,82 mmol, 3 eq.), BOC₂O (14,7 g, 67,13 mmol, 1,2 eq.). La solución se agitó durante 16 hr a rt. La mezcla se concentró, se diluyó con 200 ml de CH₂Cl₂, y se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentró, y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (30:1) para proporcionar (2R)-2-[(ter-butoxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1,5-dimetilo 10 g (64,9%) como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 276,1.

30 En un balón de tres bocas de 500 ml, se colocó una solución de (2R)-2- [(ter-butoxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1,5-dimetilo (10 g, 36,32 mmol, 1 eq.) en THF (100 ml). Esto se siguió con LiHMDS (36,3 ml, 72,6 mmol, 2 eq.) gota a gota con agitación a -78°C. La solución se agitó durante 0,5 hr a -78°C. A esto se añadió Mel (7,7 g, 54,49 mmol, 1,5 eq.). La solución se agitó durante 2 hr a -78 °C. La reacción luego se inactivó con 100 ml de NH₄Cl. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentraron, y se aplicaron sobre una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (100:1) para proporcionar el (2R)-2-[(ter-butoxi)carbonil]amino]-4-metilpentanodioato de 1,5-dimetilo 6,7 g (63,75%) como sólido blanco. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 290,2.

En un balón de 100 ml, se colocó una solución de (2R)-2-[(ter- butoxi)carbonil]amino]-4-metilpentanodoato de 1,5-dimetilo (3 g, 10,37 mmol, 1 eq.) en EtOH (15 ml), una solución de CaCl₂ (4,6 g, 41,48 mmol, 4 eq.) en H₂O (15 ml). Esto se siguió con NaBH₄ (3,1 g, 82,95 mmol, 8 eq.) a 0°C. La solución se agitó durante 16 hr a rt. La reacción luego se inactivó con 50 ml de Na₂CO₃ 10%. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto N-[(2R)-1,5-dihidroxi-4-metilpentan-2-il]carbamato de ter-butilo 2,1 g (86,81%) como un aceite incoloro sin purificación adicional. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 234,2.

En un balón de tres bocas de 100 ml, se colocó una solución de N-[(2R)-1,5- dihidroxi-4-metilpentan-2-il]carbamato de ter-butilo (2,1 g, 9 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (25 ml), TEA (3,6 g, 36 mmol, 4 eq.). Esto se siguió con MsCl (3,1 g, 27 mmol, 3 eq.) gota a gota con agitación a 0°C. La solución se agitó durante 1 hr a 0°C. La solución se diluyó con 30 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto bruto N-[(2R)-1,5-bis(metansulfoniloxi)-4-metilpentan-2-il]carbamato 2,9 g (82,7%) como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 390,1.

En un balón de 100 ml, se colocó N-[(2R)-1,5-bis(metansulfoniloxi)-4-metilpentan-2-il]carbamato de ter-butilo (2,9 g, 7,46 mmol, 1 eq.), 1-fenilmetanamina (30 ml). La solución se agitó durante 16 hr a 70 °C. La solución se enfrió a rt y se diluyó con 100 ml de EA. La mezcla se lavó con 2 x 100 ml de NaOH 1 N y 2 x 100 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:50) para proporcionar el N-[(3R,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de ter-butilo 1,4 g (61,7%) como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 305,2.

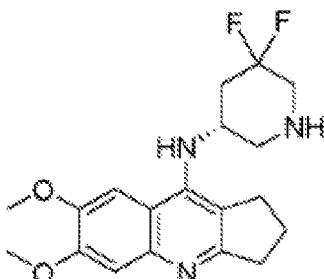
En un balón de 100 ml, se colocó una solución de N-[(3R,5R)-1-bencil-5- metilpiperidin-3-il]carbamato de ter-butilo (1,4 g, 4,60 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 ml), HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 4 mol/L). La solución se agitó durante 1 hr a rt. La solución se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con Na₂CO₃ (10 %). La mezcla se concentró y se aplicó en una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂ /MeOH (4:1) para proporcionar (3R,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-amino 540 mg (57,5%) como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 205,2.

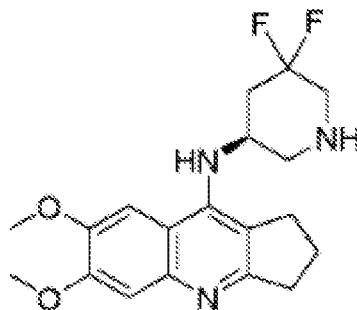
En un balón de 100 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de (3R,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-amina (464,8 mg, 2,28 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (5 ml), 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (500 mg, 1,90 mmol, 1 eq.), t-BuONa (728,8 mg, 7,58 mmol, 4 eq.), BrettPhos Pd G3 (85,9 mg, 0,09 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 4 hr a 90 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se filtró, se concentró, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc para proporcionar (3R,5R)-1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-metilpiperidin-3-amina 400 mg (48,9%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 432,3.

En un reactor de tanque a presión de 50 ml, se colocó una solución de (3R,5R)-1-bencil-N-[6,7- dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-metilpiperidin-3-amina (400 mg, 0,93 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 ml), Pd/C 10% (40 mg, 10% p/p), HCl (67,6 mg, 1,85 mmol, 2 eq.). La solución se agitó durante 16 hr a rt bajo atmósfera de H₂ (20 atm). La solución se filtró y se diluyó con 10 ml de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con Na₂CO₃ (10 %). El producto bruto se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, H₂O:MeCN=10:1 aumentando a H₂O:MeCN=1:1 con 10 min; Detector, UV. para proporcionar el producto del compuesto del título 78 mg (24,6%) como sólido blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,84-5,64 (m, 1H), 3,86 (d, J=7,1Hz, 7H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,90- 2,71 (m, 5H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (dd, J= 11,8, 8,3 Hz, 1H), 2,02 (p, J=7,4Hz, 2H), 1,75 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 1,39-1,19 (m, 1H), 0,79 (d, J= 6,3 Hz, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 342,2.

Ejemplo 46 y Ejemplo 47

(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5,5-difluoropiperidin-3-amina





En un balón de 50 ml, se colocó N-(5,5-difluoropiperidin-3-ilo)carbamato de ter-butilo (1,2 g, 5,08 mmol, 1 eq.), CH₂Cl₂ (20 ml), benzaldehído (646,8 mg, 6,09 mmol, 1,20 eq.), AcOH (2 ml) y NaBH(OAc)₃ (2,2 g, 10,16 mmol, 2 eq.). La solución se agitó durante 16 h a rt. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (965 mg, 58%). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 327,3.

En un balón de 25 ml, se colocó una mezcla de N-(1-bencil-5,5-difluoropiperidin-3-ilo)carbamato de ter-butilo (965 mg, 2,96 mmol, 1 eq.), CH₂Cl₂ (10 ml) y HCl 4 M/dioxano (3,7 ml, 14,8 mmol, 5 eq.). La solución se agitó durante 6 h a rt. La mezcla se concentró y agua se añadió (5,0 ml), se alcalinizó con solución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (pH 7~8). El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc/éter de petróleo (1/1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (654 mg, 97,7%). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 227,3.

En un vial de 40 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una mezcla de 1-bencil-5,5-difluoropiperidin-3-amina (653,8 mg, 2,89 mmol, 2 eq.), 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (381 mg, 1,44 mmol, 1 eq.), dioxano (20 ml), t-BuONa (416,5 mg, 4,33 mmol, 3,0 eq.) y precatalizador BrettPhos de 3era generación (65,5 mg, 0,07 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 2 h a 90 °C. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (507 mg 77%). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 454,1.

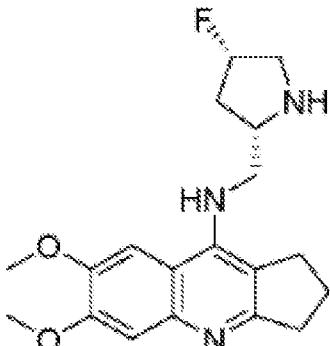
En un tubo sellado de 50 ml, se colocó una mezcla de 1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-5,5-difluoropiperidin-3-amina (507 mg, 1,12 mmol, 1 eq.), MeOH (10 ml), Pd/C 10% (50 mg, 0,42 eq.), HCl (122,3 mg, 3,35 mmol, 3 eq.). La mezcla se desgasificó y purgó con H₂ durante varias veces y luego se agitó durante 8 h a rt bajo H₂. Los sólidos se filtraron. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como sólido blancuzco 350 mg (78,30%). LCMS (ES) [M-HCl+1]⁺ m/z 364,4.

La mezcla se separó por Pre-Chair-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALCEL OD-3, 4,6*50 mm, 3,0 um; fase móvil, A: n-Hexano (0,2% MIPA); B: EtOH; Detector, 190 nm a 500 nm para proporcionar 56,3 mg (14,28 %) de (3R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-5,5-difluoropiperidin-3-amina como sólido blanco y 23,62 mg (6,7%) de (3S)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-5,5-difluoropiperidin-3-amina

(3R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-5,5-difluoropiperidin-3-amina: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,18 (br, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,03-6,00 (br, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,14-2,96 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41-2,21 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1), 2,12-2,09 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 364,2.

(3S)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-yl]-5,5-difluoropiperidin-3-amina: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,25-8,20 (br, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,93-5,87 (br, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,18-2,96 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 364,2.

Ejemplo 48



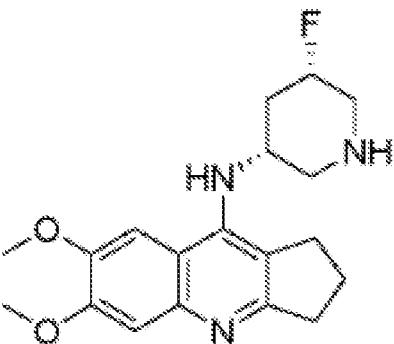
N-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-yl]metil]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina

En un vial de 40 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una mezcla de 1-[(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-yl]metanamina (200 mg, 0,48 mmol, 0,5 eq., 50% p/p), dioxano (5,0 ml), 9-cloro-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolina (278,6 mg, 1,06 mmol, 1,1 eq.), t-BuONa (276,8 mg, 2,88 mmol, 3 eq.) y precatalizador BrettPhos de 3era generación (43,5 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 2 horas a 90 °C en un baño de aceite. Las reacciones se realizaron para 2 lotes (200 mg x 2, total 400 mg) en paralelo. La mezcla se concentró y se purificó por columna flash eluida con CH₂Cl₂/MeOH (10/1) para proporcionar 342 mg (82%) de N-[(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-yl]metil]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 436,3.

En un reactor de tanque a presión de 30 ml, se colocó una mezcla de N-[(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-yl]metil]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina (300 mg, 0,69 mmol, 1 eq.), MeOH (4,0 ml), Pd/C (60 mg, 10%p/p), HCl conc (0,20 ml). La solución se agitó durante 24 horas a rt bajo H₂. La mezcla se filtró, se concentró, y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Columna Prep-C18, SunFire, 19x150 mm, Waters; gradiente de elución de 11% de MeCN en agua a 21% de MeCN en agua durante un período de 5 min, donde la fase de agua contiene TFA 0,05%) para proporcionar 187,8 mg (48%) de N-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-yl]metil]-6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-amina (TFA)₂ como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm). 14,20 (br, 1H), 10,15 (br, 1H), 9,75 (br, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,48 (d, J=52,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=2,7 Hz, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 346,1.

Ejemplo 49

(3R,5S)-N-[(6,7-dimethoxy-1H,2H,3H-cyclopenta[b]quinolin-9-yl)5-fluoropiperidin-3-yl]amino



En un balón de 500 ml, se colocó una mezcla de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de etilo clorhidrato (10,0 g, 51,11 mmol, 1 eq.), BnBr (9,6 g, 0,06 mmol, 1,1 eq.), DIEA (16,5 g, 0,13 mmol, 2,5 eq.) y tolueno (150 ml). La solución se agitó durante 6 horas a 110 °C en un baño de aceite. La reacción luego se inactivó con 200 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 14,3 g de (2S,4R)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de etilo como aceite marrón bruto. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 250,2.

En un balón de tres bocas de 500 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de (2S,4R)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de etilo (13,0 g, 52,14 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (300 ml). Esto se siguió con DAST (21,0 g,

130 mmol, 2,5 eq.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución se agitó durante 16 horas a rt. La reacción luego se inactivó con 200 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por columna flash eluida con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 7,45 g (57%) de (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 252,2.

En un balón de tres bocas de 500 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de (2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de etilo (7,45 g, 29,65 mmol, 1 eq.) en THF (200 ml), DIBAL-H (90 ml, 89,1 mmol, 3,0 eq., 1 M en hexano) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 45 minutos a 0 °C en un baño de agua/hielo. La reacción se inactivó con 150 ml de solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y se agitó durante 1 hora a rt. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por columna flash eluida con EtOAc/éter de petróleo (1/2) para proporcionar 4,70 g (76%) de [(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-ilo] como un aceite amarillo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 210,2.

En un balón de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de [(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-ilo]metanol (2 g, 9,56 mmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (160 ml), a la que se añadieron Bu₄NN₃ (2,98 g, 10,48 mmol, 1,10 eq.) y XtalFluor-E (2,40 g, 10,48 mmol, 1,10 eq.) a -78 °C. La solución se agitó durante 4 horas a -78 °C en un baño de nitrógeno líquido. La reacción luego se inactivó con 100 ml de solución acuosa 3,75 M de NaOH a -78 °C. La solución se extrajo con CH₂Cl₂, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron por columna flash eluida con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 1,21 g de la mezcla bruta de (3R,5S)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina y (2S,4S)-2-(azidometil)-1-bencil-4-fluoropirrolidina como un aceite amarillo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 235,2.

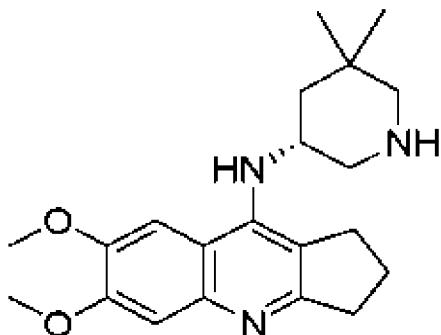
En un vial de 40 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una mezcla de (3R,5S)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina (0,50 g, 2,13 mmol, 0,5 eq.) y (2S,4S)-2-(azidometil)-1-bencil-4-fluoropirrolidina (0,50 g, 2,13 mmol, 0,5 eq.) en THF (20 ml), a la que se añadieron PPh₃, (1,7 g, 0,01 mmol, 1,5 eq.) y H₂O (0,538 g, 29,86 mmol, 7,0 eq.). La solución se agitó durante 4 horas a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró y se purificó por columna flash eluida con CH₂Cl₂/MeOH (10/1) para proporcionar 582 mg (66%) de la mezcla de (3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina y 1-[(2S,4S)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-ilo]metanamina como un aceite amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 209,2.

En un vial de 40 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una mezcla de (3R,5S)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina (200 mg, 0,48 mmol, 0,5 eq., 50% p/p), dioxano (5,0 ml), 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (278,6 mg, 1,06 mmol, 1,1 eq.), t-BuONa (276,8 mg, 2,88 mmol, 3,0 eq.) y precatalizador BrettPhos de 3era generación (43,5 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 2 horas a 90 °C en un baño de aceite. Las reacciones se realizaron para 2 lotes (200 mg x 2, total 400 mg) en paralelo. Las mezclas se concentraron y se purificaron por columna flash eluida con CH₂Cl₂/MeOH (10/1) para proporcionar 258 mg (62%) de (3R,5S)-1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-ilo]-5-fluoropiperidin-3-amina como un sólido amarillo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 436,3.

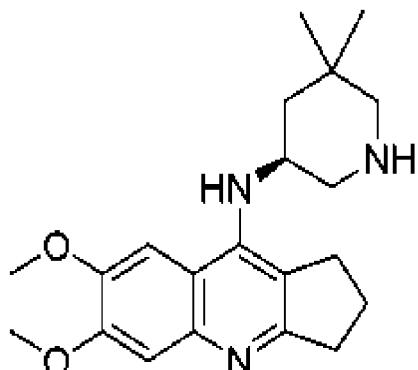
En un reactor de tanque a presión de 30 ml, se colocó una mezcla de (3R,5S)-1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-ilo]-5-fluoropiperidin-3-amina (200 mg, 0,46 mmol, 1 eq.), MeOH (4,0 ml), Pd/C (50 mg, 10% p/p) y HCl conc (0,2 ml, 0,01 mmol, 0,01 eq.). La solución se agitó durante 48 horas a rt bajo atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, la torta de filtración se lavó con MeOH (2x10 ml). El filtrado se concentró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Prep-C18, SunFire, 19x150 mm, Waters; gradiente de elución de 2% de MeCN en agua a 18% de MeCN en agua durante un período de 7 min, donde la fase de agua contiene TFA 0,05 %) para proporcionar 89,9 mg (34%) de (3R,5S)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-ilo]-5-fluoropiperidin-3-amina-(TFA)₂ como sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 14,16 (br, 1H), 9,57 (br, 2H), 7,75 (d, d, J=9,0Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,14-4,96 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,30-3,03 (m, 6H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 346,1.

Ejemplo 50 y Ejemplo 51

(3R)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5,5-dimetilpiperidin-3-amina



(3S)-N-{6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il}-5,5-dimetilpiperidin-3-amina



5

En un balón de tres bocas de 500 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de 2-metilpropanonitrilo (10 g, 144,70 mmol, 1 eq.) en THF (300 ml). Esto se siguió con LDA (79,6 ml, 159,20 mmol, 1,1 eq.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución se agitó durante 30min. A esto se añadió 3-bromoprop-1-eno (21,0 g, 173,64 mmol, 1,2eq.) a -78 °C. La solución se agitó durante 16 hr a rt, luego se inactivó con 200 ml de NH4Cl. La solución se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se lavó con x200 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró para proporcionar el compuesto del título 5,1 g (32,3%) como un aceite amarillo claro.

10

En un balón de 3 bocas de 250 ml, se colocó una solución de 2,2-dimetilpent-4-enonitrilo (5,1 g, 46,72 mmol, 1 eq.) en Et₂O (100 ml). Esto se siguió con LíAlH₄ (4,4 g, 116,79 mmol, 2,5 eq.) en varios lotes a 0 °C. La solución se agitó durante 4 hr a rt, se inactivó con 4,4 ml de H₂O, 13,2 ml de NaOH 10%, y luego 4,4 ml de H₂O. Los sólidos se filtraron. La solución se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentraron para proporcionar el compuesto del título 2,6 g (49,2%) como un aceite amarillo.

15

20

En un balón de 100 ml, se colocó una solución de 2,2-dimetilpent-4-en-1-amina (2,5 g, 22,08 mmol, 1 eq.) en MeOH (30 ml), benzaldehído (2,6 g, 24,29 mmol, 1,1 eq.), NaBH₄ (1,3 g, 33,13 mmol, 1,5 eq.). La solución se agitó durante 16 hr a rt. La reacción luego se inactivó con 20 ml de NaOH 10%. La solución se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se concentraron y se aplicaron en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:4) para proporcionar el compuesto del título 2,6 g (57,9%) como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 204,2.

25

En un balón de 100 ml, se colocó una solución de bencil(2,2-dimetilpent-4-en-1-il)amina (2,3 g, 11,31 mmol, 1 eq.) en MeCN (30 ml), NCS (1,5 g, 11,31 mmol, 1 eq.). La solución se agitó durante 2 hr a rt. A esto se añadió NaN₃ (0,9 g, 13,57 mmol, 1,2 eq.), NaI (1,8 g, 11,88 mmol, 1,05 eq.). La solución se agitó durante 16 hr a 60 °C. La reacción luego se inactivó con 100 ml de NaOH 10%. La solución se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se lavó con salmuera. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título 2,8 g como un aceite incoloro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 245,2.

30

En un balón de 100 ml, se colocó una solución de 5-azido-1-bencil-3,3-dimetilpiperidina (2,8 g, 11,46 mmol, 1 eq.) en THF (30 ml), PPh₃ (4,5 g, 17,19 mmol, 1,5 eq.), H₂O (1,4 g, 80,22 mmol, 7 eq.). La solución se agitó durante 3 hr a 80 °C. La mezcla se concentró y se aplicó en una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (10:1) para proporcionar el compuesto del título 2,1 g (83,9%) como un aceite amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 219,2.

En un balón de 100 ml purgado y mantenido bajo N₂, se colocó una solución de 1-bencil-5,5-dimetilpiperidin-3-amina (1,7 g, 7,96 mmol, 1,50 eq.) en dioxano (15 ml), 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (1,4 g, 5,31 mmol, 1 eq.), t-BuONa (2,0 g, 21,23 mmol, 4 eq.), BrettPhos Pd G3 (0,2 g, 0,27 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 3 hr a 90 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a rt y se filtró. La mezcla se concentró y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (9:1) para proporcionar el compuesto del título 2,1 g (88,77%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 446,3.

En un tubo sellado de 50 ml, se colocó una solución de 1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5,5-dimetilpiperidin-3-amina (1 g, 2,24 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 ml), Pd/C (100 mg, 10% p/p), HCl (163,6 mg, 4,49 mmol, 2 eq.). La solución se agitó durante 16 min a rt bajo atmósfera de H₂ (20 atm). Los sólidos se filtraron. La solución se diluyó con 10 ml de H₂O. Se empleó NaOH (10 %) para ajustar el pH a 7-8. El producto bruto se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, H₂O:- MeCN=10:1 aumentando a H₂O: MeCN=2:1 dentro de 10 min; Detector, UV, proporcionó una mezcla del compuesto del título 400 mg (50,1%) como sólido blanco. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 356,2.

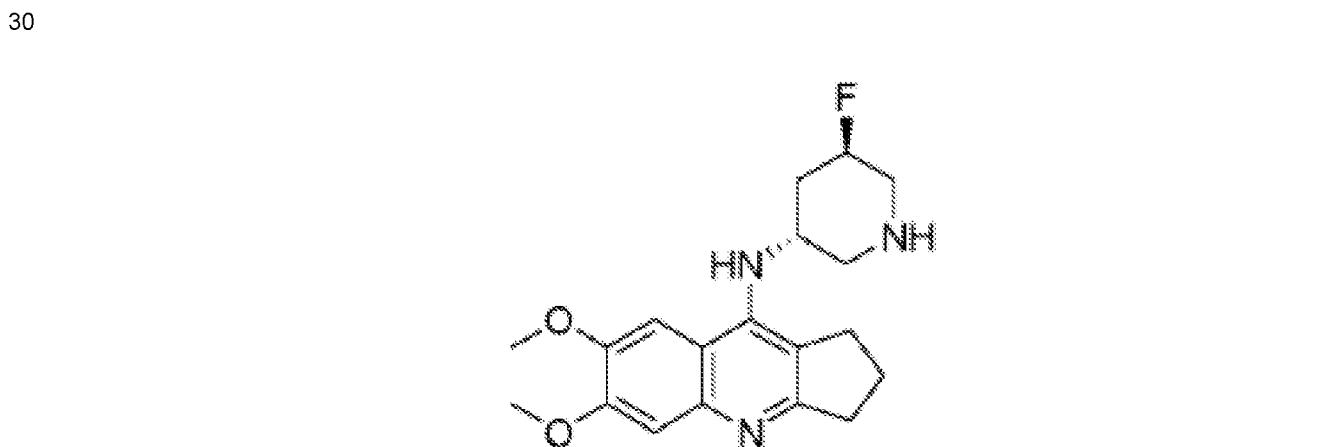
La mezcla se separó por Pre-Chair-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALCEL OD-3, 4,6*50 mm, 3,0 um; fase móvil, A: n-Hexano (MIPA 0,2%); B: EtOH/MeOH=1/1; Detector, 190 nm a 500 nm para proporcionar 91,6 mg (22,9 %) de (R)-N-(5,5-dimetilpiperidin-3-il)-6,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina(CO₂H) como sólido blancuzco y 86,6 mg (21,6 %) de (S)-N-(5,5-dimetilpiperidin-3-il)-6,7-dimetoxi-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolin-9-amina como sólido blancuzco.

(3R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5,5-dimetilpiperidin-3-amina: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, J= 2,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,26-7,08 (m, 1H), 5,98 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 4,11 (d, J= 21,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26-3,10 (m, 2H), 3,02 (dt, J= 14,7, 7,1 Hz, 1H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,05 (p, J= 7,3 Hz, 2H), 1,76 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 1,49 (t, J= 12,2 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,95 (d, J= 1,6 Hz, 3H). LCMS (ES) [M-2HC00H+I]⁺ m/z 356,2

(3S)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5,5-dimetilpiperidin-3-amina: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,63 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,21-2,92 (m, 3H), 2,84 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,38 (t, J= 11,2 Hz, 1H), 2,27 (d, J= 12,3 Hz, 1H), 2,03 (p, J= 7,3 Hz, 2H), 1,71 (d, J= 12,8 Hz, 1H), 1,40 (t, J= 12,1 Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,89 (s, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 356,3.

Ejemplo 52

(3R,5R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-fluoropiperidin-3-amina



En un balón de 250 ml, se colocó una mezcla de (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo clorhidrato (10,9 g, 60,0 mmol, 1 eq.), tolueno (60 ml), N-etyl-N-isopropilpropan-2-amina (15,5 g, 120 mmol, 2 eq.), (bromometil)benceno (11,3 g, 66,1 mmol, 1,10 eq.). La solución se agitó durante 6 horas a 110 °C, se concentró, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 11,0 g (78%) de (2S,4S)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 236,1.

En un balón de 3 bocas de 250 ml, se colocó una mezcla de (2S,4S)-1-bencil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 42,5 mmol, 1 eq.), CH₂Cl₂ (85 ml), N,N-diethyl-1,1,1-trifluoro-sulfanamina (17,1 g, 106 mmol, 2,50 eq.). La solución se agitó durante hr a -78 °C. La reacción luego se inactivó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La mezcla se lavó con salmuera, la capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 5,50 g (55%) de (2S,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 238,1.

En un balón de 250 ml, se colocó una mezcla de (2S,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (5,50 g, 23,2 mmol, 1 eq.), tetrahidrofuran (47 ml), tetrahidruro de litio y aluminio (1,30 g, 34,8 mmol, 1,50 eq.). La solución se agitó durante 2 hr a 0 °C. La reacción luego se inactivó con agua (1,25 ml) y solución acuosa de NaOH 3,75 M (1,25 ml). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró para proporcionar 3,89 g (80%) de [(2S,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-il]MeOH como un aceite incoloro. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 210,2.

En un balón de 3 bocas de 1000 ml, se colocó una mezcla de [(2S,4R)-1-bencil-4-fluoropirrolidin-2-il]MeOH (3,90 g, 18,6 mmol, 1 eq.), CH_2Cl_2 (373 ml), azida de tetrabutilamonio (5,80 g, 20,4 mmol, 1,10 eq.), XtalEluor-E (4,70 g, 20,4 mmol, 1,10 eq.). La solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C y luego se dejó calentar la temperatura a rt. La solución se diluyó con 20 ml de NaOH 3,75 M. La mezcla se lavó con 5 x 40 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró para proporcionar 2,20 g (50%) de (3R,5R)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina como un aceite amarillo claro. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 235,1.

En un balón de 50 ml, se colocó una mezcla de (3R,5R)-3-azido-1-bencil-5-fluoropiperidina (2 g, 8,54 mmol, 1 eq.), tetrahidrofuran (17 ml), trifenilfosfano (3,40 g, 13,0 mmol, 1,50 eq.), agua (1,10 g, 59,9 mmol, 7 eq.). La solución se agitó durante 5 hr a 70 °C. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se concentró, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,30 g (73%) de (3R,5R)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina como un sólido gris. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 209,1.

En un balón de 50 ml, se colocó una mezcla de (3R,5R)-1-bencil-5-fluoropiperidin-3-amina (200 mg, 0,96 mmol, 1 eq.), dioxano (10 ml), 9-cloro-6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolina (279 mg, 1,06 mmol, 1,10 eq.), 2-metilpropan-2-olato de sodio (185 mg, 1,92 mmol, 2 eq.), precatalizador Brettphos 3G (44 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.). La solución se agitó durante 2 hr a 90 °C, se filtró, se concentró, y se aplicó en una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 235 mg (56%) de (5R)-1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-fluoropiperidin-3-amina como sólido blanco. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 436,3.

En un vial de 50 ml, se colocó una mezcla de (3R,5R)-1-bencil-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-fluoropiperidin-3-amina (200 mg, 0,46 mmol, 1 eq.), MeOH (10 ml), solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M (1,15 ml, 4,60 mmol, 5 eq.), Pd/C (20 mg). La solución se agitó durante 6 hr a rt, se filtró, se concentró, se filtró de nuevo, y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna 5 μM XBridge, 19 x 150 mm, Waters; gradiente de elución de 2% de MeCN en agua a 18% de MeCN en agua durante un período de 6 min, donde la fase acuosa contiene FA 0,1%) para proporcionar 119,7 mg (60%) de (3R,5R)-N-[6,7-dimetoxi-1H,2H,3H-ciclopenta[b]quinolin-9-il]-5-fluoropiperidin-3-amina bis(ácido fórmico) como un sólido verde claro, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,01 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,97-4,81 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 6H), 3,19-2,99 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,15-1,80 (m, 3H), 1,25-1,20 (m, 1H). LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 346,3.

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Determinación del ensayo de actividad enzimática de G9a

- El ensayo G9a AlphaLISA se utilizó para detectar las modificaciones metilo de un péptido de histona H₃ biotinilado por los compuestos. Estas modificaciones son realizadas por la actividad de histona metil transferasa de la enzima G9a. El ensayo consiste en la lectura de una señal quimioluminiscente a 615 nm; esta señal es generada por una excitación láser a 680 nm que transfiere un singlete reactivo de oxígeno entre las microesferas donantes y aceptoras. Las microesferas donantes están conjugadas con estreptavidina y se unen a la biotina del péptido. Las microesferas receptoras están conjugadas con un anticuerpo que reconoce la marca metilo específica de G9a en el péptido. Si hay una marca metilo en el péptido, las microesferas receptoras se unirán al péptido. Despues de la unión, las microesferas receptoras estarán en proximidad cercana (<200 nm) de las microesferas donantes y cuando se exciten las microesferas donantes, se puede producir la transferencia del oxígeno y se generará una señal intensa. Si no hay marca de metilo, no se producirá la interacción entre las microesferas y la señal será del nivel de fondo.
- Para el ensayo, se utilizó el siguiente buffer para preparar las reacciones: Tris-HCl 50mM pH9, NaCl 50mM, Tween-20 0,01% y DTT 1 M (añadidos frescos antes de iniciar la reacción). El ensayo se prepara mediante la adición de una concentración final de G9a 0,15nM, S-adenosil-1-metionina 15 uM y péptido de histona 3 biotinilado 100 nM (1-21). La reacción se incuba a rt durante 1 hora y posteriormente se inactivó con las microesferas receptoras (microesferas

aceptoras anti-H₃k9me2 AlphaLISA, PerkinElmer #AL117) a una concentración final de 20 ug/ml. Las microesferas aceptoras se incuban durante 1 hora. Después de 1 hora, se añaden las microesferas donantes a una concentración final de 20ug/ml (microesferas donantes de estreptavidina alfa, PerkinElmer #6760002). Las microesferas donantes se incuban durante 0,5 horas. Tanto las microesferas donantes como las aceptoras se resuspenden en Kit AlphaLISA

- 5 5X Epigenetics Buffer 1 (PerkinElmer # AL008) antes de añadirlas a la reacción. Todas las manipulaciones e incubaciones con las microesferas donantes y aceptoras se realizan con luz tenue. La señal se detecta en un lector de placa EnVision en modo Alpha. Ver ACSMed. Chem. Lett. 2014; 5(2):205-9.

10 Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dilución del compuesto y se calculó la concentración que produjo un 50% de inhibición. Este valor se presenta como pIC₅₀, que es el logaritmo negativo del valor IC50 en molar. Los valores de pIC₅₀ para un número representativo de compuestos de la descripción se proporcionan en la Tabla B a continuación.

Tabla B

Nº	pIC ₅₀
1	5,97
2	5
3	5,53
4	5,57
5	7,44
6	5
7	7,52
8	7,27
9	7,31
10	7,66
11	7,49
12	5,5
13	7,22
14	5,55
15	7,67
16	7,27
17	5,5
18	6,21
19	5
20	7,53
21	5,3
22	6,21
23	7,05
24	6,11
25	5,87
26	7,53

27	8,08
28	6,66
29	6,81
30	7,83
31	6,23
32	5
33	5,78
34	5,7
35	7,94
36	5,42
37	6,85
38	5,24
39	7,27
40	5,76
41	5,32
42	5,48
43	6,72
44	5,49
45	7,07
46	6,75
47	7,1
48	7,58
49	5,63
50	5,53
51	6,45
52	6,39
53	6,54

54	6,24
55	6,05
56	6,45
57	6,72
58	6,12
59	5,3
60	7,4
61	6,7
62	7,5
63	7,5
64	7,6
65	7,4
66	7,3
67	7
68	6,9
69	7,1
134	6,8
149	7,2
163	6,8
164	6,2
402	7,1
286	8
403	7,5
404	6,6
165	7
405	7,9
406	<5

407	7
408	6,9
409	7,9
410	<5

411	6,3
412	6,5
413	<5
414	7,2

415	<5
416	6,9

Ejemplo 2

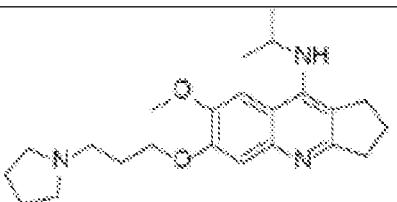
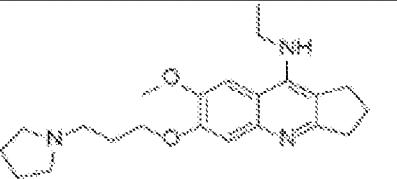
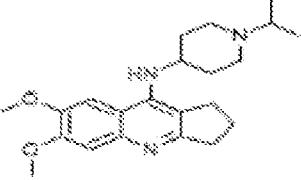
Perfil farmacológico de seguridad

Se examinaron determinados compuestos en un perfil farmacológico de seguridad frente a un panel de receptores, enzimas y transportadores. Cada uno de los compuestos se evaluó a 10 μ M (por duplicado) para la unión del ligando a membranas de células que expresan diferentes receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) tales como los receptores adrenérgicos α 1A, muscarínicos M2, opiáceos mu (μ) (OP3) y serotonina 5HT2A. Ver, por ejemplo, Michel et al., Br. J Pharmacol. 1998, 98(3):883; Buckley et al., Mol. Pharmacol. 1989, 35(4):469; Wang et al., FEBS Lett. 1994, 338:217; y Saucier et al., J. Neurochem. 1997, 68:1998. La inhibición de la acetilcolinesterasa se determinó 5

10 espectrofotométricamente en células que expresan acetilcolinesterasa recombinante humana. Ver Nadarajah, J Anal. Toxicol. 1992, 16:192. La inhibición del transportador de norepinefrina se determinó en membranas de células que expresan el transportador de norepinefrina. Ver Galli et al., J. Exp. Biol. 1995, 198(Pt 10):2197. Se utilizaron 15 compuestos de referencia como controles positivos en todos los ensayos. Específicamente, se utilizaron prazosina, 4-DAMP (yoduro de 1,1-dimetil-4-difenilacetoxipiperidinio), DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol) y ketanserina para los ensayos de unión a receptores adrenérgicos α 1A, muscarínicos M2, opiáceos μ y 5HT2A, respectivamente. La fisostigmina se utilizó en el ensayo de acetilcolinesterasa y la desipramina en el ensayo del transportador de norepinefrina. Los valores porcentuales de inhibición para determinados compuestos se proporcionan en las Tablas C y D a continuación.

Tabla C

20

Compuesto	Acetil-colinesterasa	Adrenérgico α 1A	Muscarínico M2
	—	104	51
	86	97	62
	31	86	78

	19	88	65
	23	76	76
	32	87	62
	23	72	75

Compuesto	Acetil-colinesterasa	Adrenérgico α 1A	Muscarínico M2
	13	83	80

Tabla D

Compuesto	Opiáceo Mu	Serotonina 5HT2A	Transportador de norepinefrina (NET)
	92	98	84

	92	101	84
	26	21	38
	12	54	57
	44	40	72

Compuesto	Opiáceo Mu	Serotonina 5HT2A	Transportador de norepinefrina (NET)
	48	38	57
	23	27	33

	73	30	65
--	----	----	----

Ejemplo 2

Ensayo de inducción de hemoglobina fetal

Para todos los estudios se utilizaron células hematopoyéticas CD₃₄⁺ criopreservadas de médula ósea obtenidas de donantes humanos adultos sanos. Se utilizó un sistema de cultivo libre de suero ex vivo de 21 días que consiste en dos fases. En la fase I de cultivo (días de cultivo 1-7), las células CD₃₄⁺ se colocaron en medio que contiene medio completo StemPro-34 (suplemento de nutrientes de 1-glutamina, pen-strep y StemPro-34) (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 50 ng/ml SCF (HumanZyme, Chicago, IL), 50 ng/ml de ligando FLT3 (HumanZyme) y 10 ng/ml de IL-3 (HumanZyme). Durante la primera fase de cultivo (días 0-7), las células CD₃₄⁺ se diferencian en poblaciones de células progenitoras que incluyen eritroblastos. Después de 7 días, las células se transfirieron a un medio suplementado con eritropoyetina (EPO; Stemcell) (fase 2; días de cultivo 7-21) que se compone de lo siguiente: medio completo StemPro-34, 4 U/ml de EPO, 3 µM de mifepristona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO), 10 µg/ml de insulina (Sigma Aldrich), 3 U/ml de heparina (Sigma Aldrich) y 0,8 mg/ml de holo transferrina (Sigma Aldrich). Los compuestos se añaden durante la fase 2; días 7-21 para comprobar la producción de hemoglobina fetal (Ver Blood. 2015 Jul 30;126(5):665-72).

Los niveles de expresión de los genes α-, β- y γ-globina se evalúan mediante análisis de PCR cuantitativa. Los niveles de proteína HbF se evalúan mediante el kit de cuantificación del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la hemoglobina F humana (Bethyl Laboratory, Montgomery, TX, EE.UU.). Los porcentajes de células que expresan HbF se evalúan mediante análisis de citometría de flujo. En resumen, se prepararon muestras de ARN y se sintetizó ADN complementario, según las instrucciones del fabricante (Qiagen, Alemania). El análisis qRT-PCR de los genes de globina humana se realizó utilizando el Maestro de expresión genética TaqMan. Los valores de inducción de HbF para determinados compuestos se proporcionan en la Tabla E a continuación.

Tabla E

Compuesto Nº.	Conc. compuesto (nM)	Nivel de inducción
215	250	2,1
217	250	1,0
240	250	4,1
245	250	1,1
258	250	3,0
286	330	3,3

Ejemplos de formulación

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente descripción.

Formulación de comprimidos

- 5 Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos de ranura única.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de esta descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Formulación de cápsulas

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de esta descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

10

Formulación inyectable

Compuesto de la descripción (por ejemplo, compuesto 1)en HPMC 2%, Tween 80 1% en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s.p. hasta al menos 20 mg/ml.

Composición para inhalación

- 15 Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto descripto en la presente con 50 mg de ácido cítrico anhídrido y 100 ml de NaCl (aq) 0,9%. La mezcla se incorpora a una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

Composición de gel tópica

- 20 Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, se mezclan 100 mg de un compuesto descripto en la presente con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol USP purificado. La mezcla de gel luego se incorpora en envases, tal como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Composición de solución oftálmica

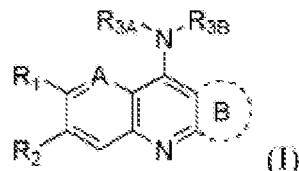
- 25 Para preparar una composición farmacéutica de solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto descripto en la presente con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra usando un filtro de 0,2 micrones. La solución isotónica se incorpora después a unidades de administración oftálmica, tal como envases de gotas oftálmicas, que son adecuadas para la administración oftálmica.

Solución para pulverización nasal

Para preparar una solución farmacéutica de pulverización nasal, se mezclan 10 g de un compuesto descripto en la presente con 30 ml de una solución buffer de fosfato 0,05M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñado para suministrar 100 μ L de aerosol para cada aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

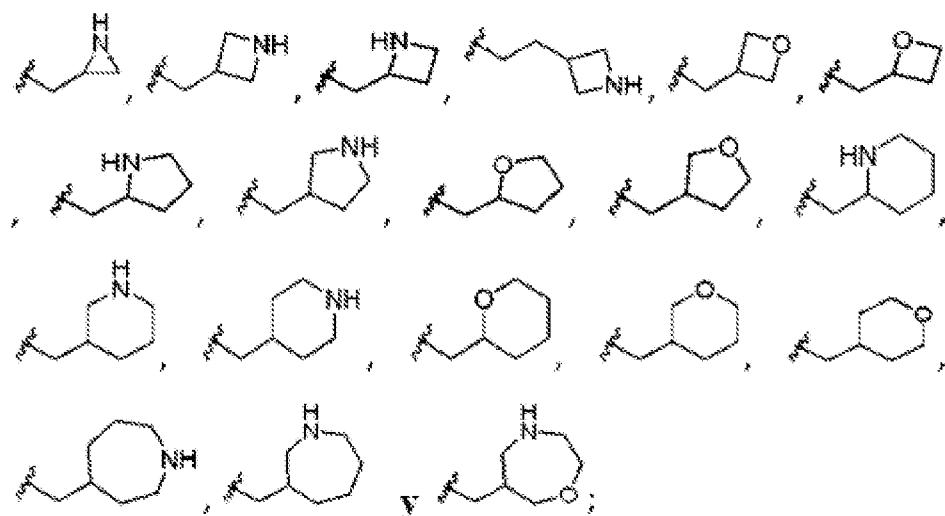
- 5 R₁ es alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R_A, que es deuterio); y

R₂ se selecciona de halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi), cicloalcoxi, cianoalcoxi, alcoxi (opcionalmente sustituido con uno o más R_A, seleccionados de modo independiente de deuterio, hidroxi, alcoxi y (hidroxi)alcoxi), haloalcoxi y aminosulfonilo (opcionalmente sustituido con uno o más alquilo);

- 10 A es CH o N;

R_{3A} es

- (a) heterociclico;
 (b) heterociclilalquilo, dicho heterociclilalquilo se selecciona de:



- 15 (c) espiroheterocicloamino (opcionalmente sustituido con uno o más R_B, seleccionados de modo independiente de alquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_D, seleccionados de modo independiente de halógeno y alquilo) y alcoxicarbonilo);

(d) cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_C, seleccionados de modo independiente de amino y alquilamino);

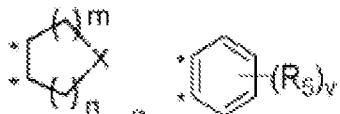
- 20 (e) heteroarylalquilo (opcionalmente sustituido con alquilo); o

(f) alquilo (opcionalmente sustituido con alquilamino), en el que dicho alquilo es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentil (cadena lineal), hexilo (cadena lineal o ramificada), heptilo u octilo ramificado (cadena lineal o ramificada);

- 25 en el que los anillos heterociclico de (a) y (b) están opcionalmente sustituidos de modo independiente con uno o más R_E, seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo (opcionalmente sustituido con (i) al menos un halógeno y al menos un hidroxi o con (ii) alcoxi), alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de

halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi);

- 5 R_{3B} es hidrógeno, alquilo o $-(C=O)NH_2$;



El anillo B es en el que los asteriscos indican los puntos de uniones al anillo piridinilo de Fórmula (I);

m y n son de modo independiente 1, 2, 3 o 4, en el que la suma de $m + n$ es 2, 3, 4 o 5;

X es $CR_{4A}R_{4B}$, NR_{4C} u O;

- 10 R_{4A} , R_{4B} y R_{4C} son de modo independiente hidrógeno o alquilo;

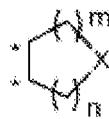
cada R_5 es de modo independiente alquilo; y

v es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es CH.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R_{3B} es hidrógeno.

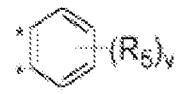
- 15 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que El anillo B es .



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X es $CR_{4A}R_{4B}$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_{4A} y R_{4B} son cada uno hidrógeno.

- 20 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que m es 1 y n es 1; o, en el que m es 2 y n es 1; o, en el que m es 2 y n es 2; o, en el que m es 3 y n es 2.



8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo B es

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R_1 es metoxi.

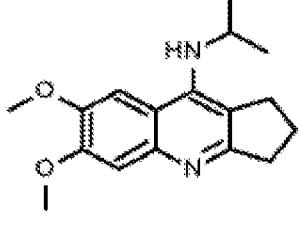
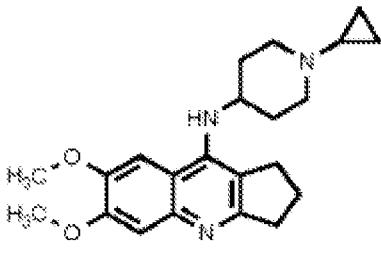
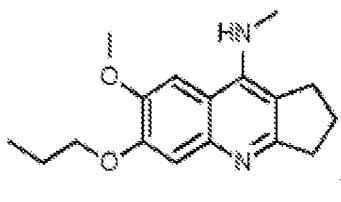
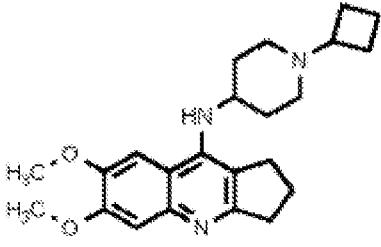
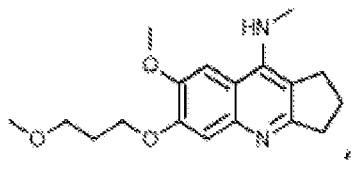
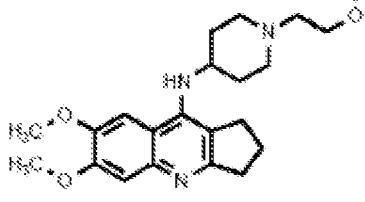
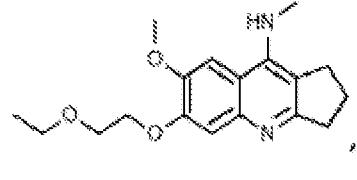
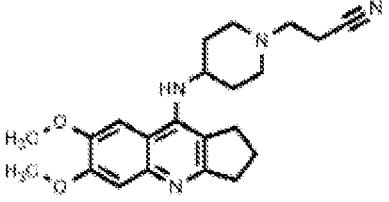
- 25 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R_1 y R_2 son cada uno metoxi; o, en el que R_1 es metoxi y R_2 es alcoxi sustituido con uno o más R_A que es alcoxi; o, en el que R_1 es metoxi y R_2 es alcoxi mono-sustituido con R_A que es hidroxi; o, en el que R_1 es metoxi y R_2 es alcoxi mono-sustituido con R_A que es (hidroxi)alcoxi.

- 30 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R_{3A} es heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con alquilo); o, en el que R_{3A} es cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_C , seleccionados de modo independiente de amino y alquilamino); o, en el que R_{3A} es espiroheterocicloamino (opcionalmente sustituido con uno o más R_B , seleccionados de modo independiente de alquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_D , seleccionados de modo independiente de halógeno y alquilo) y alcoxicarbonilo).

- 35 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R_{3A} es un heterociclico no sustituido; o, en el que R_{3A} es heterociclico sustituido con un, dos, tres o cuatro R_E , que es de modo independiente un alquilo no sustituido; o, en el que R_{3A} es heterociclico sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que es heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, ciano y

alquilo); o, en el que R_{3A} es heterociclico sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que es heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi); o, en el que R_{3A} es heterociclico sustituido de modo independiente con uno o más R_E , que es arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi).

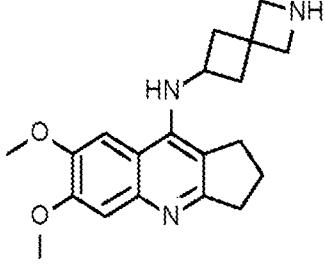
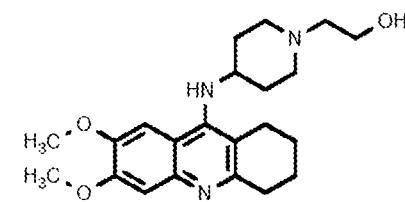
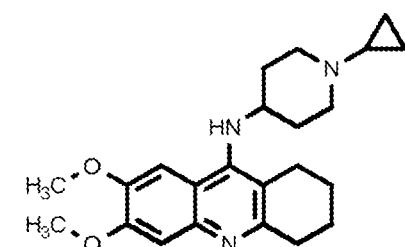
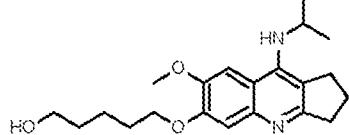
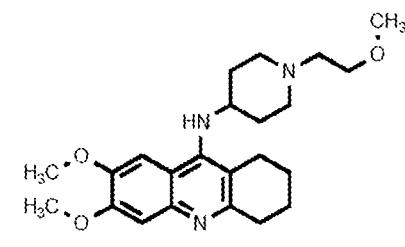
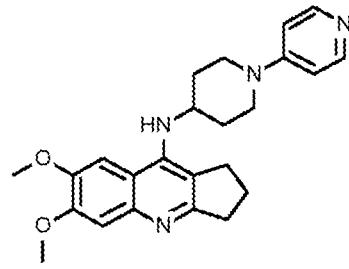
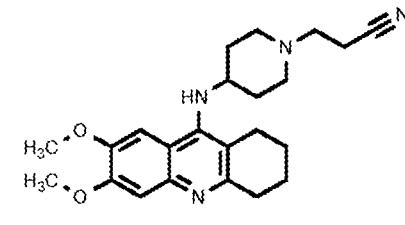
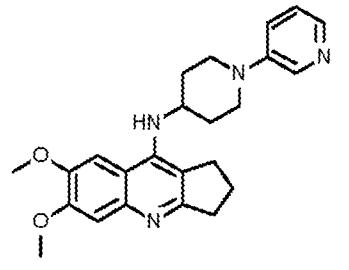
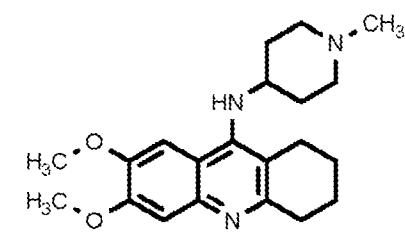
- 5 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R_{3A} es heterociclicoalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R_E , seleccionados de modo independiente de halógeno, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo, cianoalquilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo (opcionalmente sustituido con hidroxi o benciloxi), alquilsulfonilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_F seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heteroaralquilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_G seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, ciano y hidroxi), heterociclico (opcionalmente sustituido con uno o más R_H seleccionados de modo independiente de alquilo, ciano y hidroxi) y arilo (opcionalmente sustituido con uno o más R_1 seleccionados de modo independiente de halógeno, alquilo, alcoxi, ciano y hidroxi).
- 10 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R_{3A} es alquilo, opcionalmente sustituido con alquilamino.
- 15 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R_{3A} es metilo o isopropilo.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste:

Nº	Estructura	Nº	Estructura
1		70	
2		71	
3		72	
4		73	

5		74	
6		75	
7		76	
8		77	
9		78	

10		79	
11		80	
12		81	
13		82	
14		83	

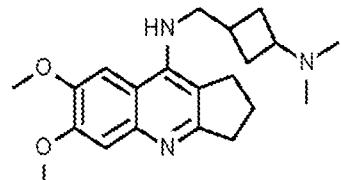
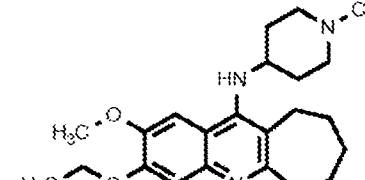
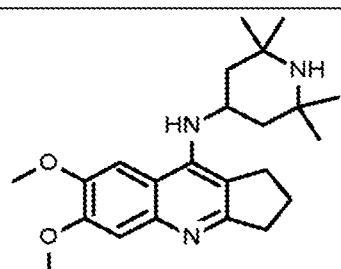
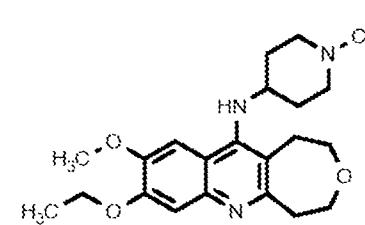
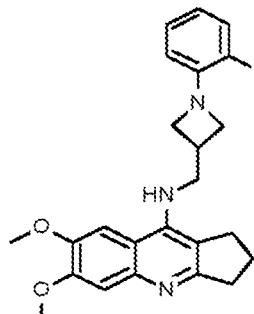
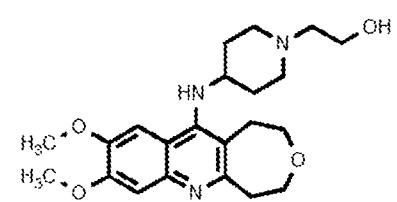
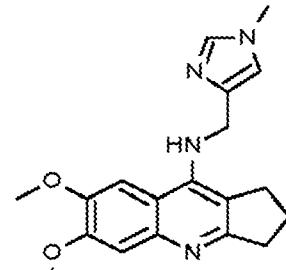
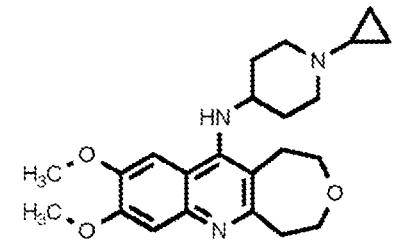
15		84	
16		85	
17		86	
18		87	

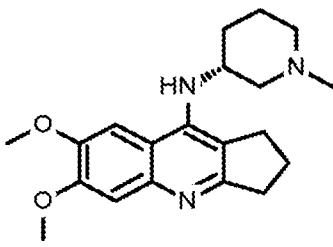
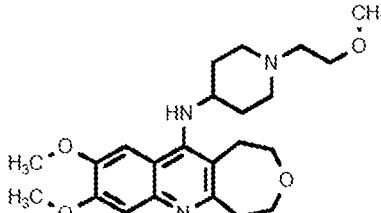
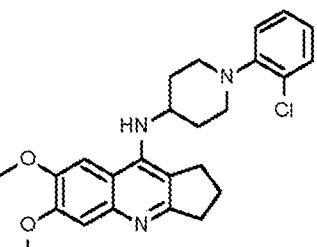
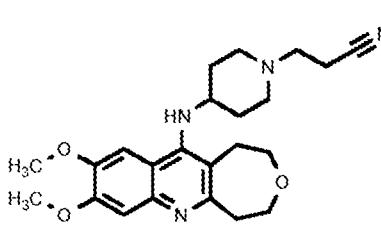
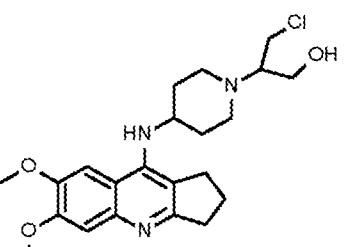
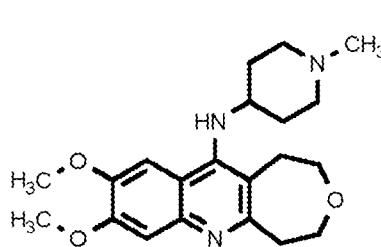
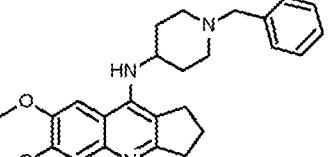
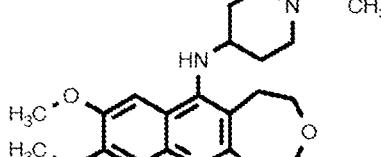
19		88	
		89	
21		90	
22		91	
23		92	

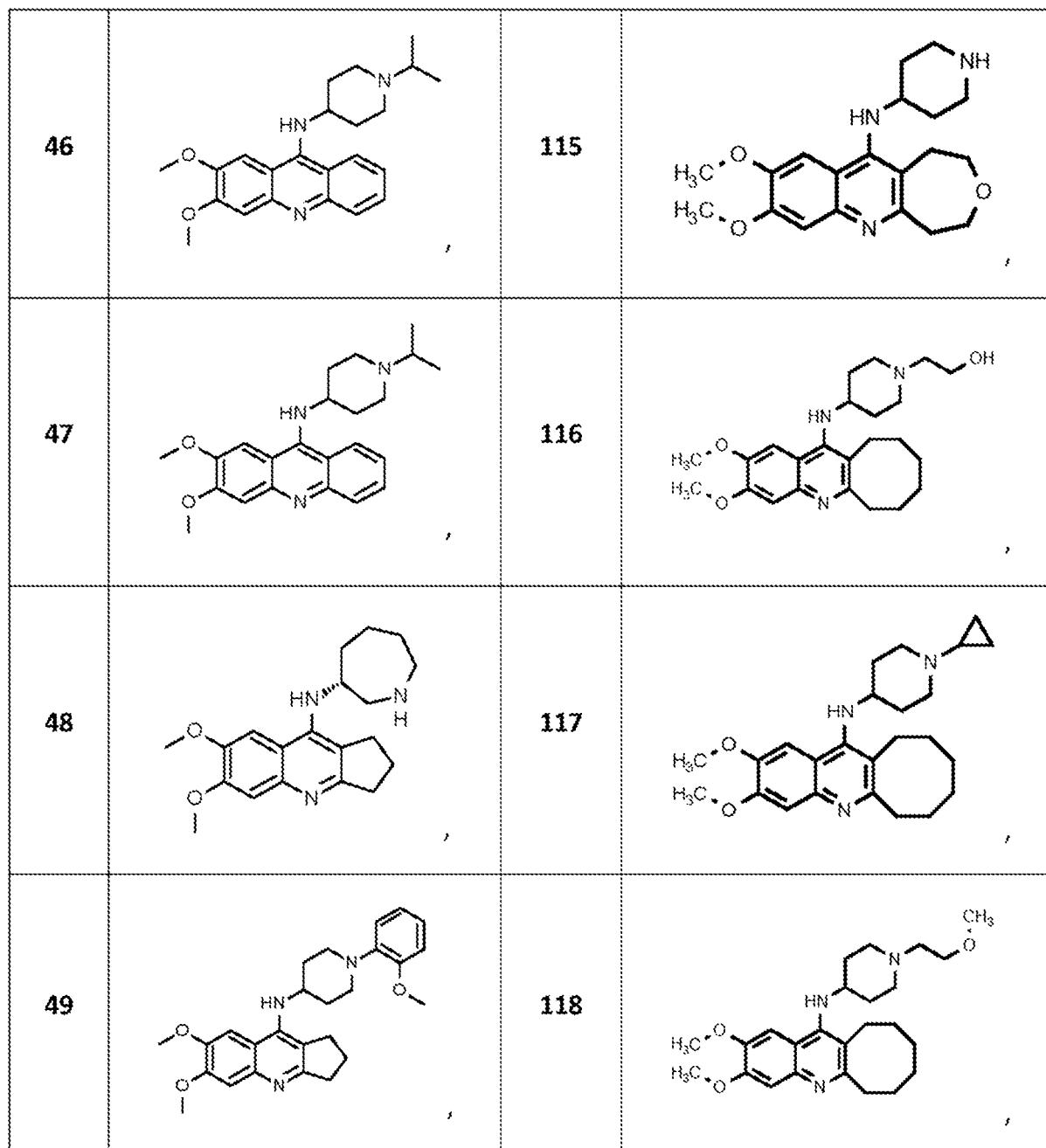
24		93	
25		94	
26		95	
27		96	

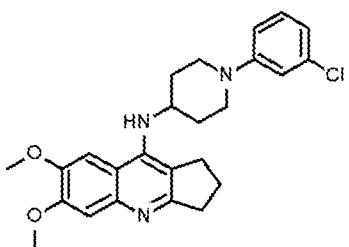
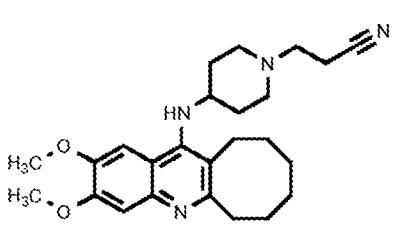
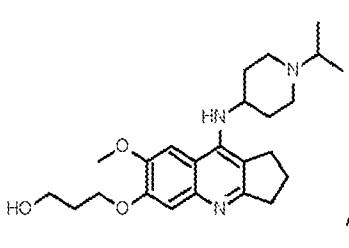
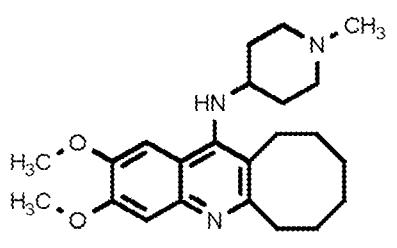
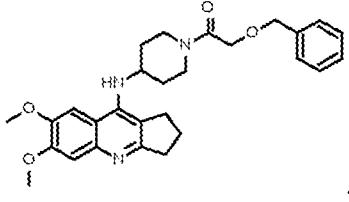
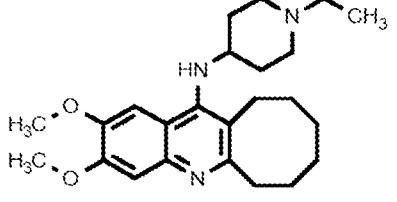
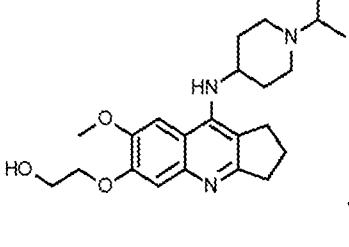
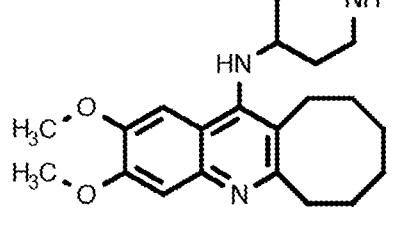
28		97	
29		98	
30		99	
31		100	
32		101	

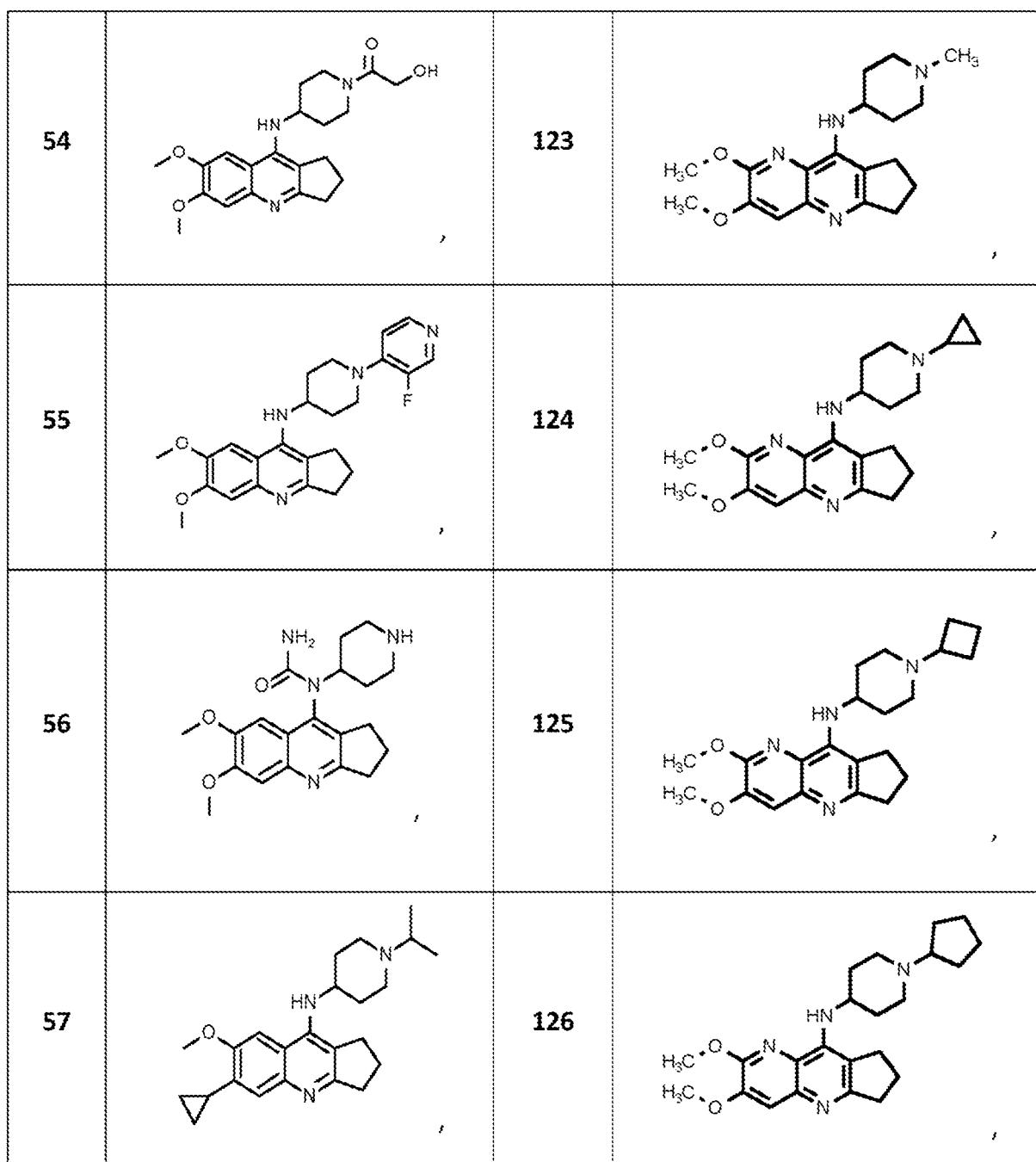
33		102	
34		103	
35		104	
36		105	
37		106	

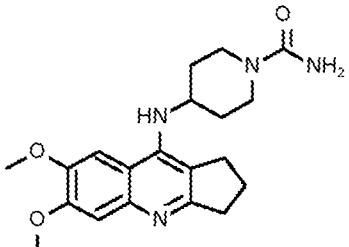
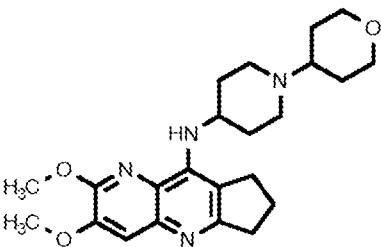
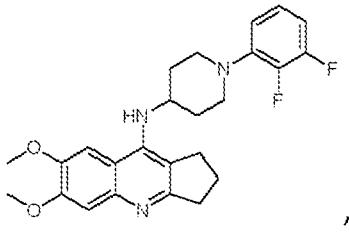
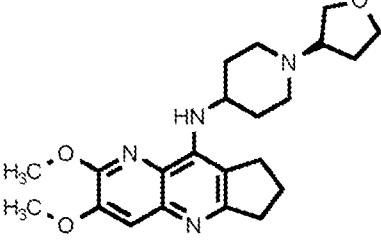
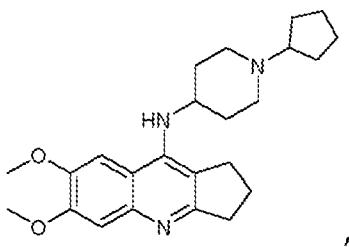
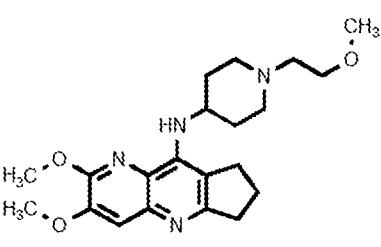
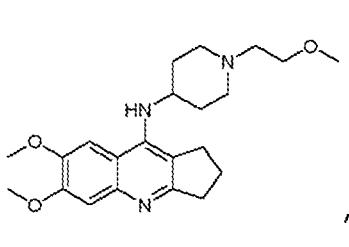
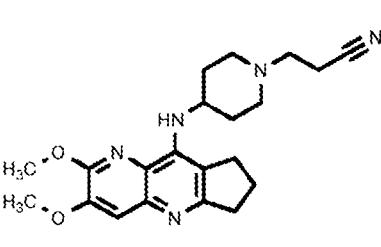
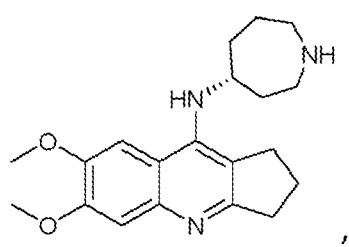
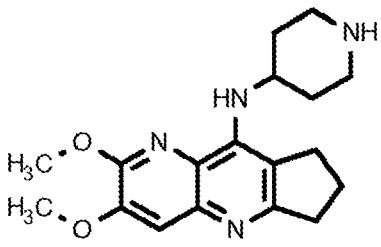
38		107	
39		108	
40		109	
41		110	

42		111	
43		112	
44		113	
45		114	

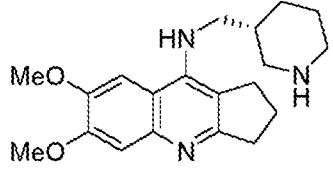
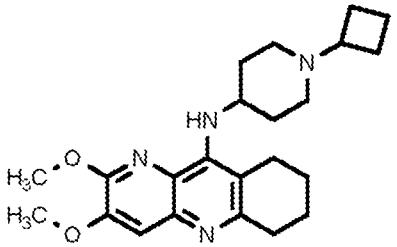
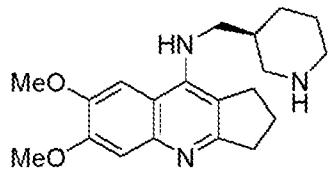
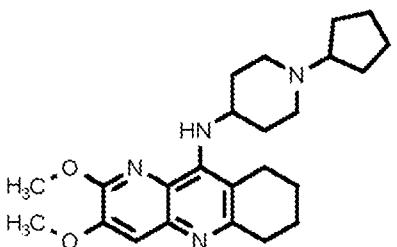
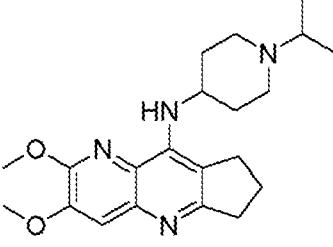
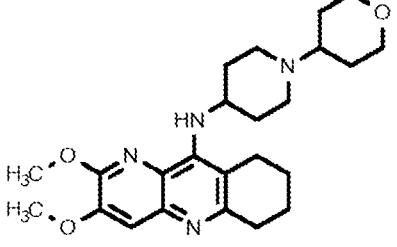
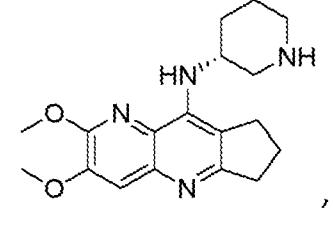
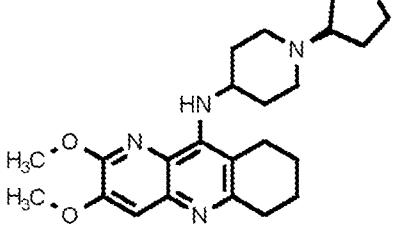
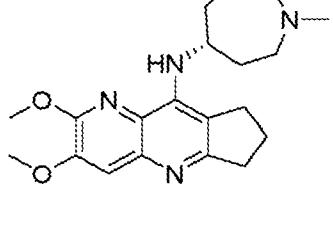
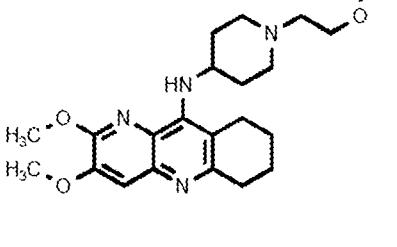


50		119	
51		120	
52		121	
53		122	



58		127	
59		128	
60		129	
61		130	
62		131	

63		132	
64		133	
65		135	
66		136	
67		137	

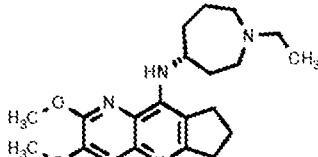
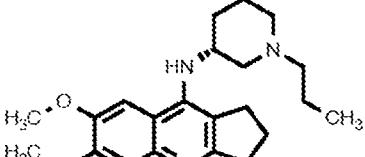
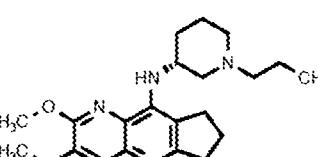
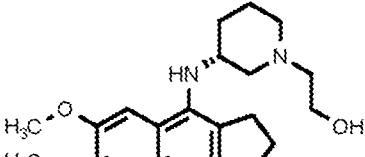
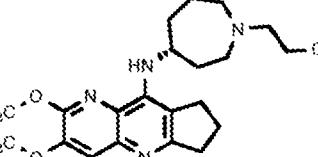
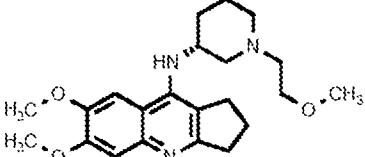
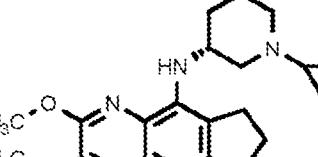
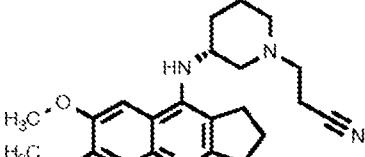
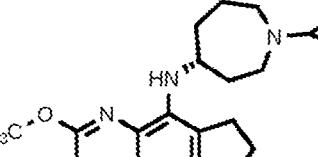
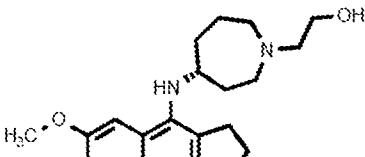
68		138	
69		139	
134		140	
149		141	
163		142	

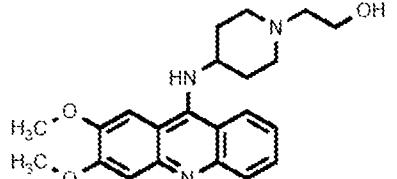
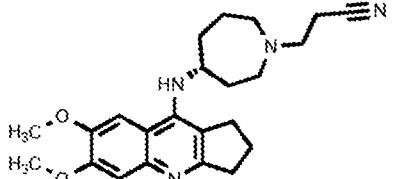
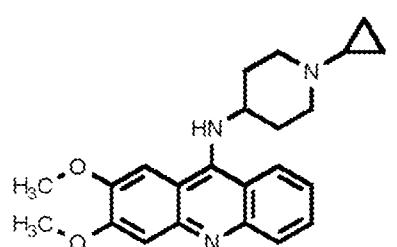
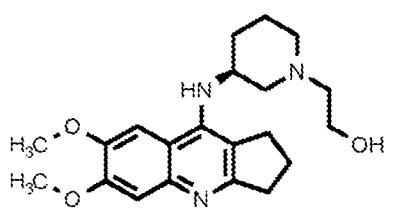
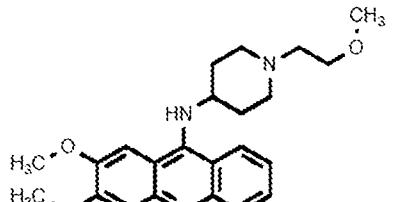
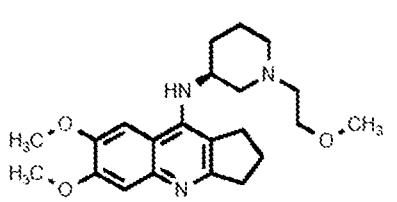
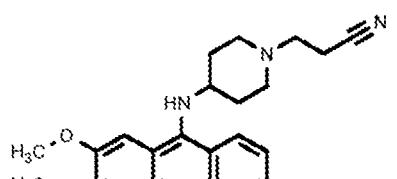
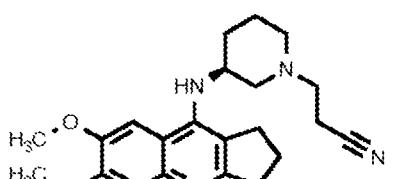
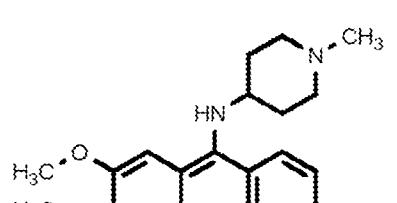
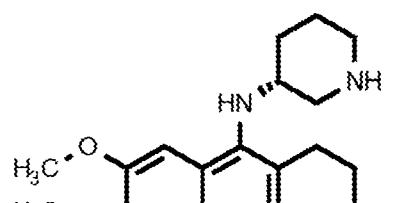
164		143	
165		144	
286		145	
402		146	
403		147	

404		148	
405		150	
406		151	
407		152	
408		153	

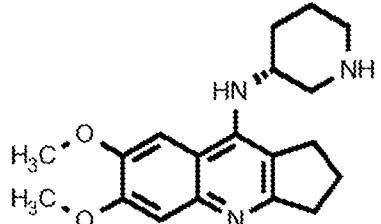
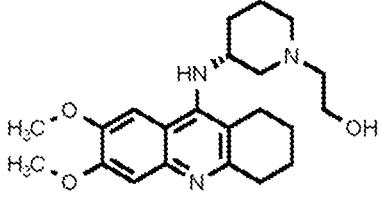
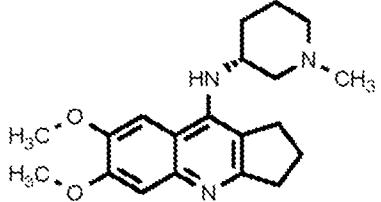
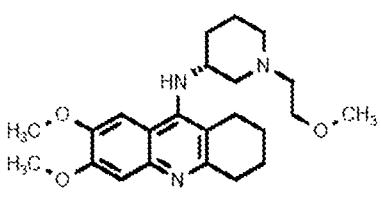
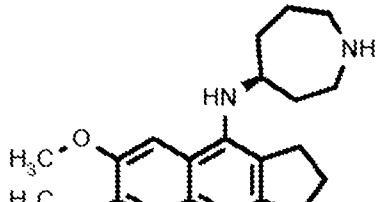
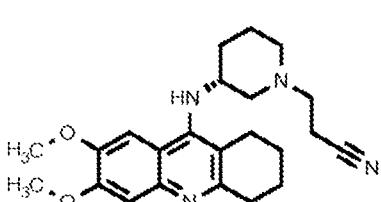
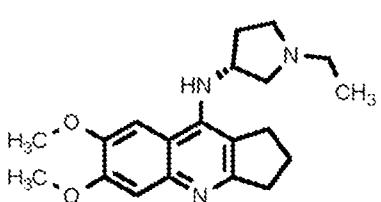
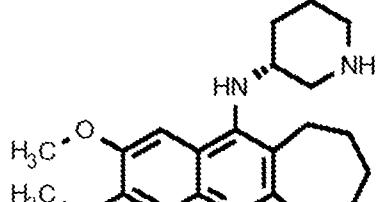
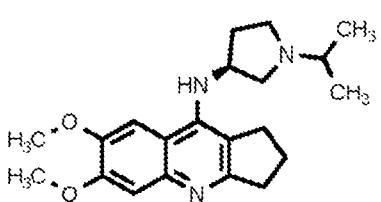
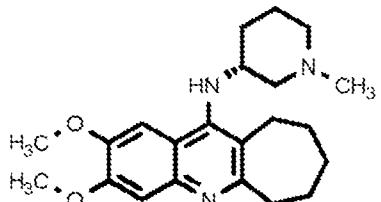
409		154	
410		155	
411		156	
412		157	
413		158	

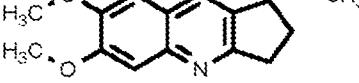
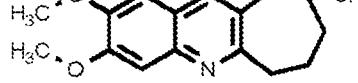
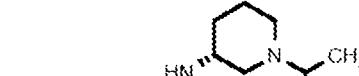
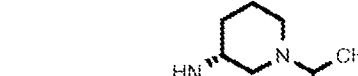
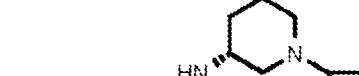
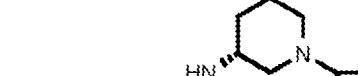
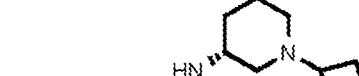
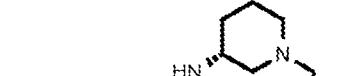
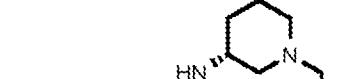
414		159	
415		160	
416		161	
162		201	
166		202	

167		203	
168		204	
169		205	
170		206	
171		207	

172		208	
173		209	
174		210	
175		211	
176		212	

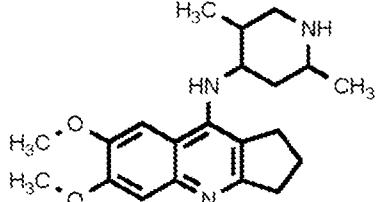
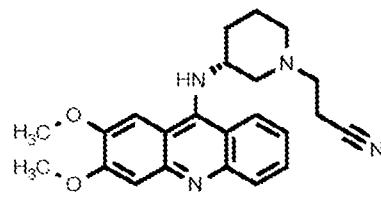
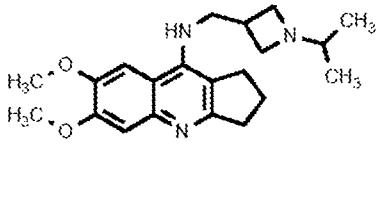
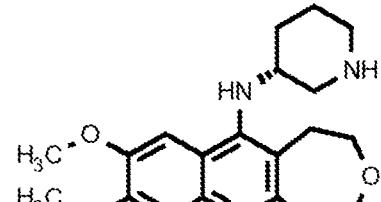
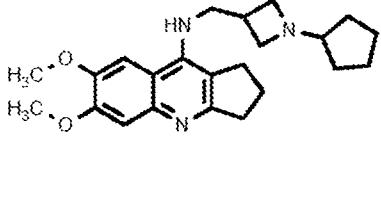
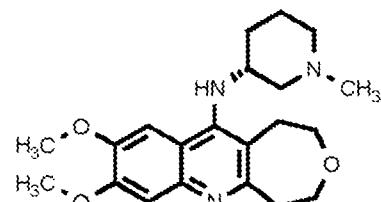
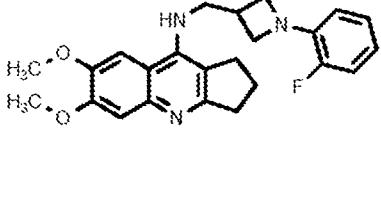
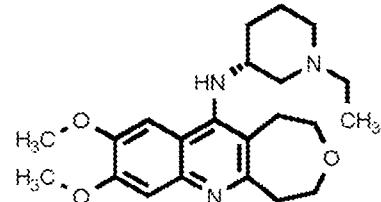
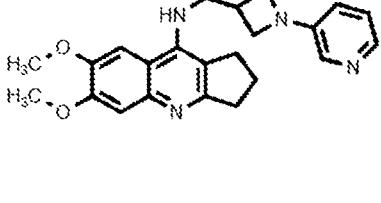
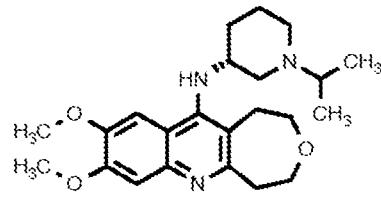
177		213	
178		214	
179		215	
180		216	
181		217	

182		218	
183		219	
184		220	
185		221	
186		222	

187		223	
188		224	
189		225	
190		226	
191		228	

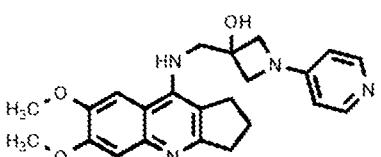
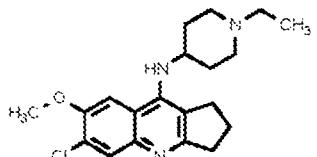
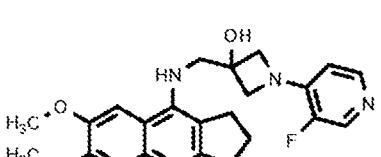
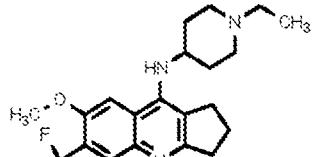
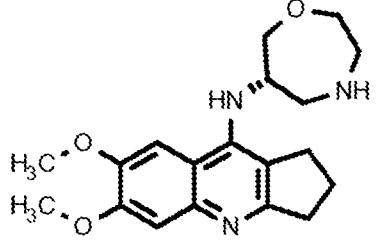
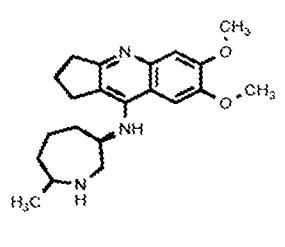
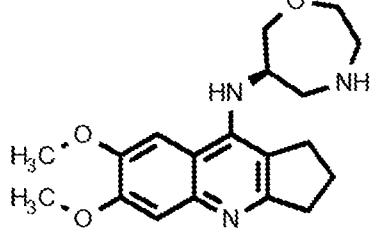
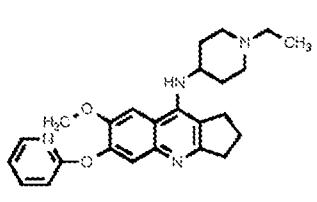
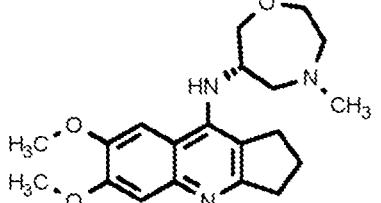
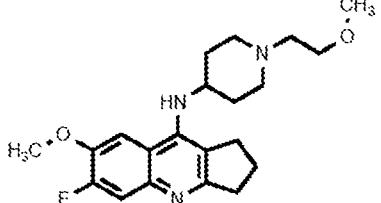
192		229	
193		230	
194		231	
195		232	
196		233	

197		234	
198		235	
199		236	
200		237	
251		238	

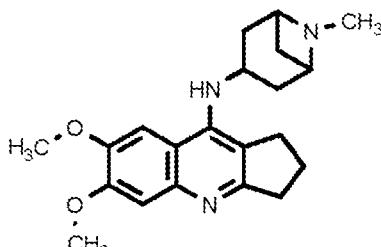
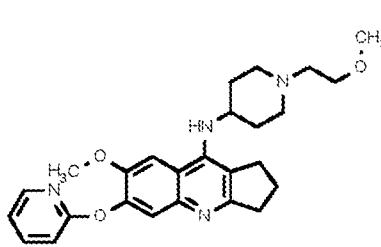
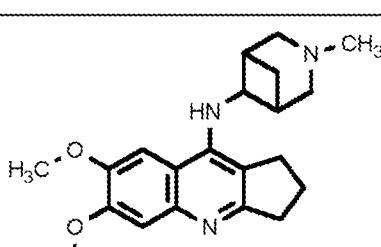
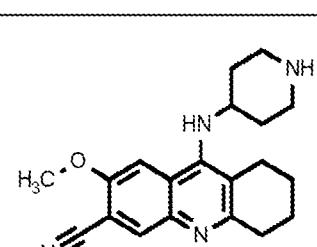
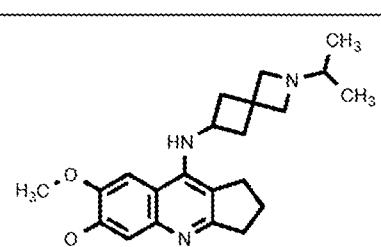
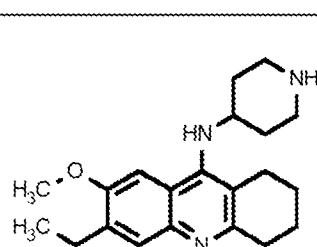
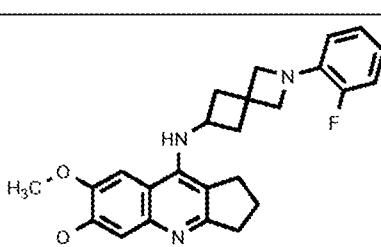
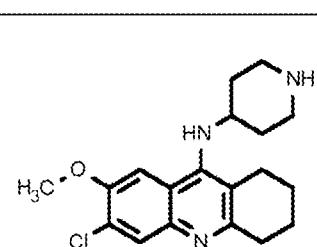
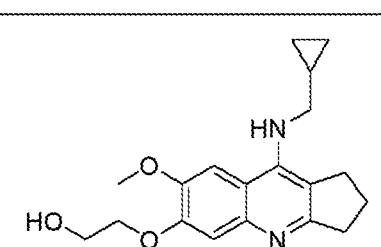
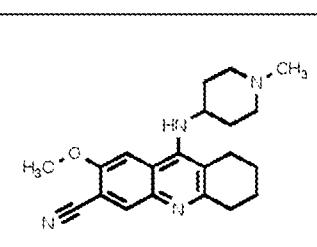
252		239	
253		240	
254		241	
255		242	
256		243	

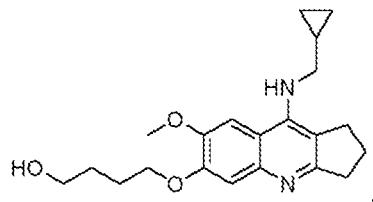
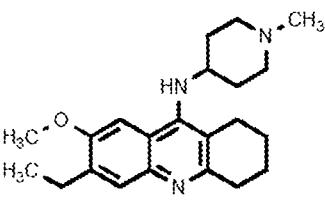
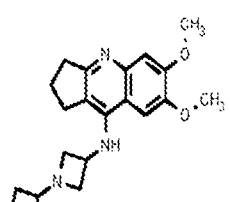
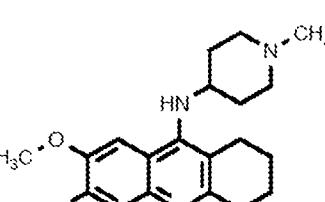
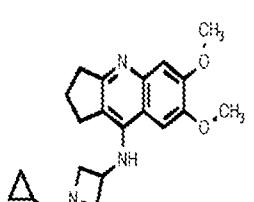
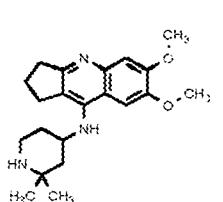
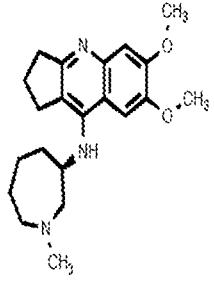
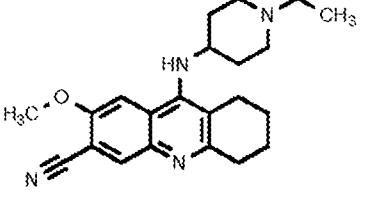
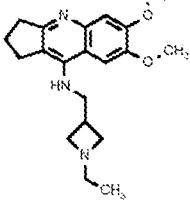
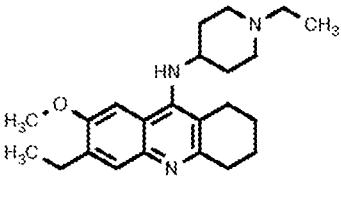
257		244	
258		245	
259		246	
260		247	
261		248	

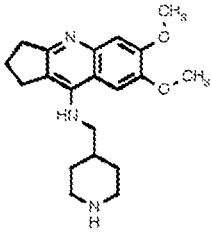
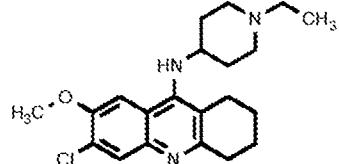
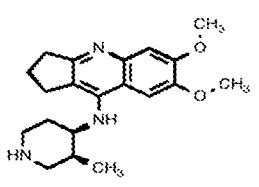
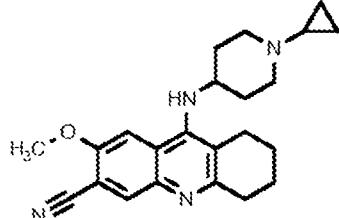
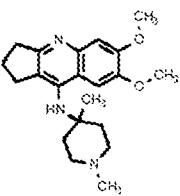
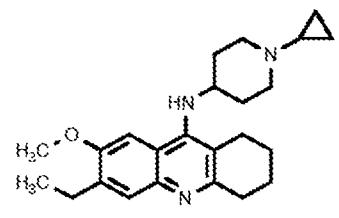
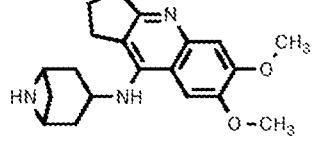
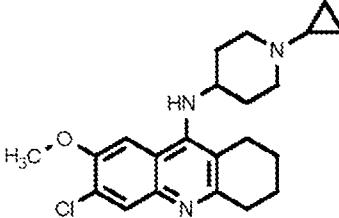
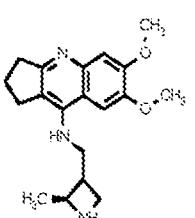
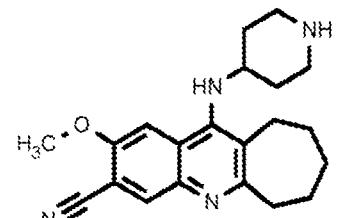
262		249	
263		250	
264		316	
265		317	
266		318	

267		319	
268		320	
269		290	
270		322	
271		323	

272		324	
273		325	
274		326	
275		327	
276		281	

277		329	
278		330	
279		331	
280		332	
282		334	

283		335	
284		336	
285		294	
287		338	
288		339	

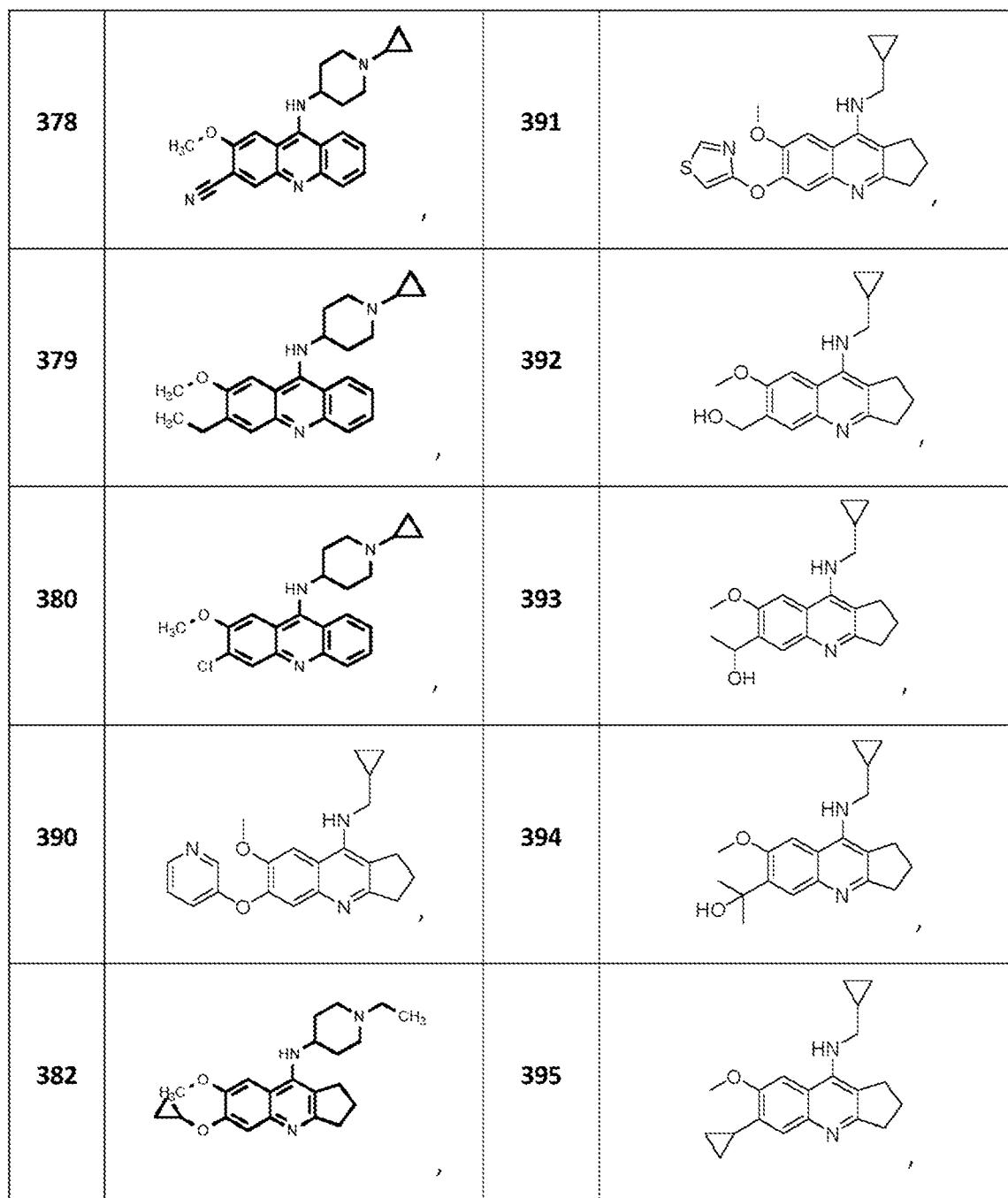
289		340	
291		342	
292		343	
293		344	
295		346	

296		347	
297		348	
298		302	
299		350	
300		351	

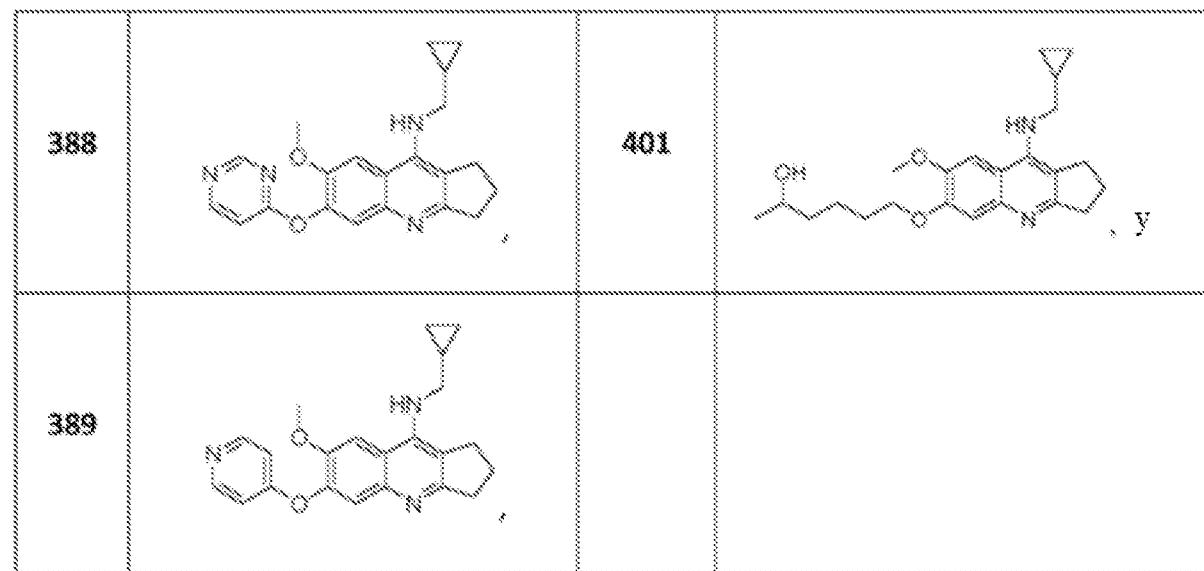
301		352	
303		354	
304		355	
305		356	
306		358	

308		359	
309		360	
311		362	
312		310	
313		364	

315		366	
372		367	
374		368	
375		370	
376		371	



383		396	
384		397	
385		398	
386		399	
387		400	



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de cualquiera de los anteriores.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para usar en un método para mejorar y/o tratar una hemoglobinopatía.
- 10 19. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la hemoglobinopatía es anemia falciforme; o, en el que la hemoglobinopatía es beta-talasemia.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para usar en un método para mejorar y/o tratar un cáncer, en el que el cáncer se selecciona de: un cáncer colorrectal; un cáncer de osteosarcoma; una leucemia linfoblástica aguda(ALL); una leucemia mieloide aguda (AML); un carcinoma adrenocortical, un sarcoma de Kaposi (sarcoma de tejidos blandos); un linfoma relacionado con el SIDA (linfoma); un linfoma primario del SNC; un cáncer anal; un tumor carcinoide gastrointestinal; un astrocitoma; un tumor teratoide/rabdoide atípico; un carcinoma basocelular de piel; un cáncer de vías biliares; un cáncer de vejiga; un cáncer óseo (incluye sarcoma de Ewing y osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno); un tumor cerebral; un cáncer de mama; un tumor bronquial-linfoma de Burkitt; un tumor cardíaco; un tumor embrionario (cáncer cerebral); un tumor de células germinales (cáncer cerebral); un linfoma primario del SNC; un cáncer de cuello uterino; un colangiocarcinoma; un cordoma; una leucemia linfocítica crónica (CLL); una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa crónica; un cáncer colorrectal; un craneofaringioma (cáncer cerebral); un linfoma cutáneo de células T; un carcinoma ductal in situ (DCIS); un cáncer de endometrio (cáncer uterino); un ependimoma (cáncer cerebral); un cáncer de esófago; un estesioneuroblastoma; un sarcoma de Ewing (cáncer óseo); un tumor extracranial de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un cáncer de ojo; un melanoma infraocular; un retinoblastoma; un cáncer de trompas de Falopio; un histiocitoma fibroso óseo; un cáncer de vesícula biliar; un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (sarcoma de tejidos blandos); un tumor de células germinales del SNC (cáncer cerebral); un tumor extracranial de células germinales; un tumor extragonadal de células germinales; un tumor ovárico de células germinales; un cáncer testicular; una enfermedad trofoblástica gestacional; una leucemia de células pilosas; un cáncer de cabeza y cuello; un cáncer hepatocelular (hígado); una histiocitosis de células de Langerhans; un linfoma de Hodgkin; un cáncer hipofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un melanoma infraocular; un tumor de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos; un cáncer de riñón (células renales); una histiocitosis de células de Langerhans; un cáncer laríngeo (cáncer de cabeza y cuello); una leucemia; un cáncer de labio y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de pulmón (células no pequeñas y células pequeñas); un linfoma; un cáncer de mama masculino; un melanoma; un carcinoma de células de Merkel (cáncer de piel); un mesotelioma; un mesotelioma maligno; un cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto (cáncer de cabeza y cuello); un carcinoma del tracto medio con afectación del gen NUT; un cáncer de boca (cáncer de cabeza y cuello), síndromes de neoplasia endocrina múltiple; mieloma múltiple/neoplasias de células plasmáticas; una micosis fungoide (linfoma); un síndrome mielodisplásico; una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa; una leucemia mielógena crónica (CML); una neoplasia mieloproliferativa

- crónica; un cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo-neuroblastoma; un linfoma no Hodgkin; un cáncer oral; un cáncer de labio y cavidad oral y cáncer orofaríngeo (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de ovario; un cáncer de páncreas; una papilomatosis; un paraganglioma; un cáncer de seno paranasal y cavidad nasal (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer de paratiroides; un cáncer de pene; un cáncer de faringe (cáncer de cabeza y cuello); un feocromocitoma; un tumor hipofisario; una neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; un blastema pleuropulmonar; un cáncer de embarazo y mama; un linfoma primario del SNC; un cáncer peritoneal primario; un cáncer de próstata; un cáncer rectal; un cáncer recurrente; un rabdomiosarcoma (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de glándulas salivales (cáncer de cabeza y cuello); un tumor de glándulas salivales; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un sarcoma uterino; un síndrome de Sézary (linfoma); un cáncer de intestino delgado; un sarcoma de tejidos blandos; un carcinoma de células escamosas de la piel; un cáncer de piel; un cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico (cáncer de cabeza y cuello); un linfoma cutáneo de células T; un linfoma (micosis fungoide y síndrome de Sézary); un cáncer de garganta (cáncer de cabeza y cuello); un cáncer nasofaríngeo; un cáncer orofaríngeo; un cáncer hipofaríngeo; un timoma y carcinoma tímico; un cáncer de tiroides; un cáncer de uretra; un cáncer de vagina; un tumor vasculares (sarcoma de tejidos blandos); un cáncer de vulva; un síndrome mielodisplásico (MDS); y un tumor de Wilms.