

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 987**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 17206218 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3339303**

54 Título: **Lactamas fusionadas con arilo y heteroarilo**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261740596 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.03.2021**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**EDWARDS, MARTIN PAUL;  
KUMPF, ROBERT ARNOLD;  
KUNG, PEI-PEI;  
MCALPINE, INDRAWAN JAMES;  
NINKOVIC, SACHA;  
RUI, EUGENE YUANJIN;  
SUTTON, SCOTT CHANNING;  
TATLOCK, JOHN HOWARD;  
WYTHES, MARTIN JAMES y  
ZEHNDER, LUKE RAYMOND**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 808 987 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

Lactamas fusionadas con arilo y heteroarilo

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmulas (II-A) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales, y a los usos de las mismas. Los compuestos, las sales y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento o la mejora de trastornos proliferativos celulares anómalos, tales como cáncer.

**Antecedentes**

10 Las alteraciones epigenéticas desempeñan un importante papel en la regulación de procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular. El silenciamiento epigenético de los genes supresores de tumores y la activación de oncogenes puede tener lugar a través de la alteración de las islas CpG, la modificación de histonas y la desregulación de la proteína de unión a ADN. Los genes polycomb son un conjunto de efectores epigenéticos. EZH2 (potenciador de zeste homólogo 2) es el componente catalítico del complejo represor de polycomb 2 (PRC2), un complejo de múltiples subunidades conservadas que reprime la transcripción génica metilando la lisina 27 en la histona H3 (H3K27). EZH2 desempeña un papel importante en la regulación de los patrones de expresión génica que regulan las decisiones del destino de la célula, tales como la diferenciación y la autorrenovación. EZH2 se sobreexpresa en determinadas células cancerosas, en las que se ha asociado a la proliferación celular, la invasión celular, la quimiorresistencia y la metástasis.

20 La elevada expresión de EZH2 se ha correlacionado con un mal pronóstico, un alto grado y una etapa avanzada en varios tipos de cánceres, incluyendo los cánceres de mama, colorrectal, de endometrio, gástrico, de hígado, de riñón, de pulmón, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata y de vejiga. Véase Crea y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012, 83:184-193, y las referencias citadas en ese documento; véase también Kleer y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100:11606-11; Mimori y col., Eur. J. Surg. Oncol. 2005, 31:376-80; Bachmann y col., J. Clin. Oncol. 2006; 24:268-273; Matsukawa y col., Cancer Sci. 2006, 97:484-491; Sasaki y col. Lab. Invest. 2008; 88:873-882; Sudo y col., Br. J. Cancer 2005, 92(9):1754-1758; Breuer y col., Neoplasia 2004, 6:736-43; Lu y col., Cancer Res. 2007; 67:1757-1768; Ougolkov y col., Clin. Cancer Res. 2008; 14:6790-6796; Varambally y col., Nature 2002, 419:624-629; Wagener y col., Int. J. Cancer 2008, 123:1545-1550; y Weikert y col., Int. J. Mol. Med. 2005, 16:349-353.

30 Las mutaciones somáticas recurrentes en EZH2 se han identificado en linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, del inglés *diffuse large B-cell lymphoma*) y linfomas foliculares (FL, del inglés *follicular lymphomas*). Las mutaciones que alteran la tirosina 641 de EZH2 (por ejemplo, Y641C, Y641F, Y641N, Y641S e Y641H) se observaron, según se informa, en hasta el 22 % de los DLBCL de células B del centro germinal y el 7 % de los FL. Morin y col. Nat. Genetics 2010 Feb; 42(2):181-185. También se han documentado las mutaciones de alanina 677 (A677) y de alanina 687 (A687). McCabe y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109:2989-2994; Majer y col. FEBS Letters 2012, 586:3448-3451. Se ha sugerido que las mutaciones que activan EZH2 alteran la especificidad del sustrato, dando como resultado unos elevados niveles de H3K27 trimetilada (H3K27me3). El documento WO2012/118812 desvela compuestos que modulan la actividad de EZH2.

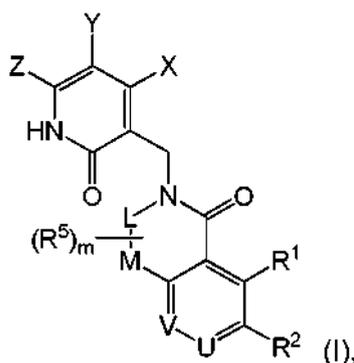
35 Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de la EZH2 de tipo silvestre y/o las formas mutantes de EZH2 son de interés para el tratamiento del cáncer.

**Sumario**

40 La presente invención proporciona, en parte, nuevos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables que pueden modular la actividad de EZH2, efectuando por lo tanto funciones biológicas, que incluyen pero no se limitan a la inhibición de la proliferación celular y a la invasión celular, la inhibición de metástasis, la inducción de apoptosis o la inhibición de angiogénesis. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos, que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

45 La presente invención también proporciona, en parte, procedimientos para preparar los nuevos compuestos, sales y composiciones de los mismos, y procedimientos de uso de los anteriores.

En un aspecto, se describe un compuesto de fórmula (I):



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

U es N o CR<sup>3</sup>;

V es N o CR<sup>4</sup>;

L es un engarce alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

M es un enlace o -O-;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>21</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>; R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>z</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> y cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>24</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>34</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>27</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>37</sup>;

cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>;

R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>;

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4;

cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>-NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;

cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, halo, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> o -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

en el que cada uno de dichos grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;

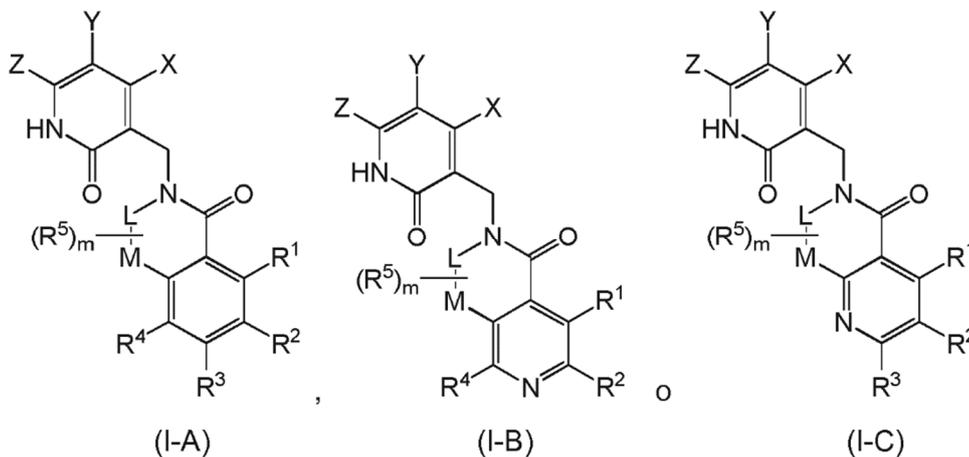
cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>, en el que cada R<sup>14</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S, en el que cada uno de dicho heterociclilo o heteroarilo está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

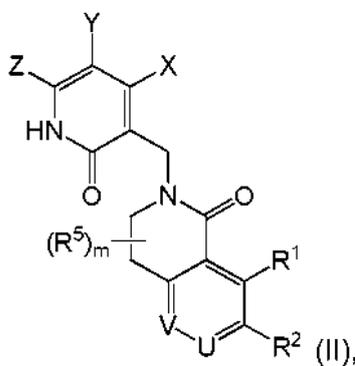
Y es H, halo, -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-A), (I-B) o (I-C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, L, M, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

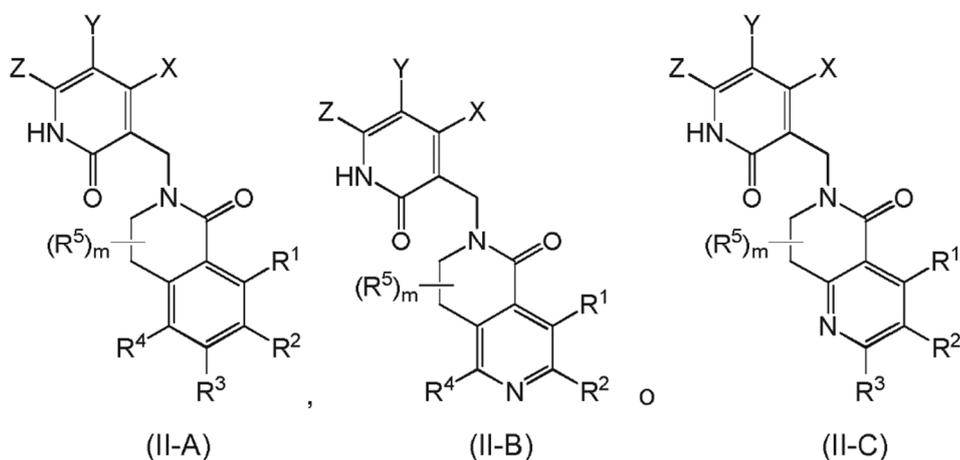
En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (II):



10

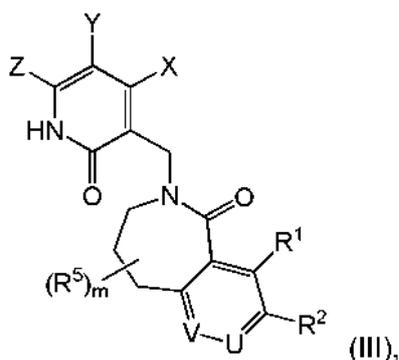
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (II-A), (II-B) o (II-C):



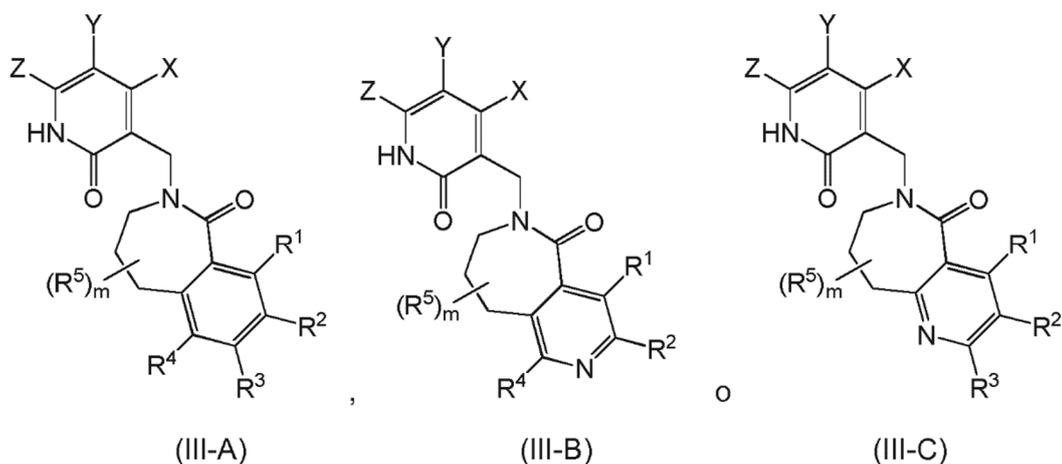
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I). La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z son como se reivindica en la reivindicación 1 en el presente documento ("el compuesto de la invención").

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (III):



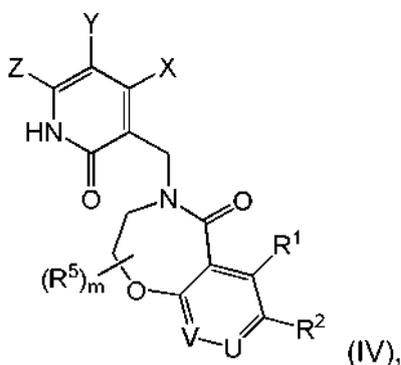
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

10 En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (III-A), (III-B) o (III-C):



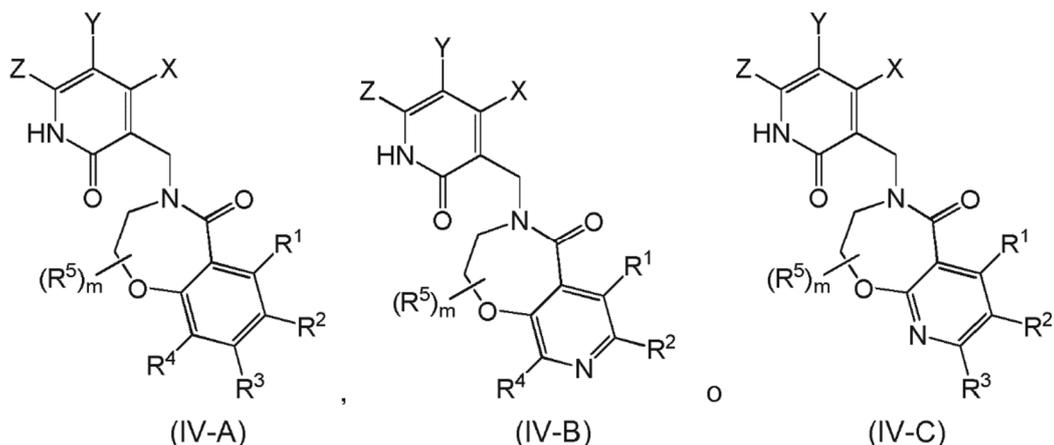
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

En un aspecto adicional, se describe un compuesto de fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV-A), (IV-B) o (IV-C):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes aceptables.

La invención también proporciona procedimientos y usos terapéuticos que comprenden administrar un compuesto de fórmula (II-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades en conjunto son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrogénos.

En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En algunas realizaciones, los procedimientos proporcionados dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición de la proliferación de células cancerosas; (2) inhibición de la invasión de células cancerosas; (3) inducción de apoptosis de células cancerosas; (4) inhibición de la metástasis de células cancerosas; o (5) inhibición de la angiogénesis.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno. Los compuestos y las sales de la presente invención inhiben el tipo silvestre y determinadas formas mutantes de la histona metiltransferasa humana EZH2.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto.

- 10 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento celular anómalo.

En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anómalo es cáncer y el sujeto es un ser humano.

- 15 En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además la administración al sujeto de una cantidad de un agente antiterapéutico cancerígeno o un agente paliativo, cuyas cantidades en conjunto son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas de tales realizaciones, se seleccionan uno o más agentes terapéuticos anticancerígenos de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades en conjunto son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

- 20 En otras realizaciones, los usos descritos en el presente documento comprenden el uso de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal y agentes antiproliferativos.

En algunas realizaciones, los medicamentos descritos en el presente documento se adaptan para su uso en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal y agentes antiproliferativos.

- 25 Cada una de las realizaciones de los compuestos de la presente invención descritas a continuación se puede combinar con una u otras realizaciones más de los compuestos de la presente invención descritas en el presente documento no inconsistente con la realización o realizaciones con las que se combina. Además, cada una de las realizaciones a continuación que describen la invención contempla dentro de su alcance las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por consiguiente, la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

### **Descripción detallada**

- 35 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los ejemplos incluidos en este documento. Debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene como objeto describir solamente realizaciones específicas y no se pretende que sea limitante. Se debe entender además que a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología usada en el presente documento debe tener su significado tradicional como se conoce en la técnica relevante.

Como se usa en el presente documento, la forma singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

- 40 "Alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático, monovalente, saturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los sustituyentes alquilo típicamente contienen de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>") o de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. En particular, a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo pueden sustituirse por uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en el resto alquilo. Por lo tanto, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye grupos alquilo halogenados, por ejemplo, trifluorometilo o difluoroetilo (es decir, CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>).

- 50 Los grupos alquilo descritos en el presente documento como opcionalmente sustituidos pueden sustituirse con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en el resto alquilo, en la medida en que tal sustitución tenga sentido químico. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos contienen típicamente de 1 a 6 sustituyentes opcionales, algunas veces de 1 a 5 sustituyentes opcionales, preferentemente de 1 a 4 sustituyentes opcionales o más preferentemente de 1 a 3 sustituyentes opcionales.

Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para alquilo incluyen, pero sin limitación cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, halo, =O (oxo), =S (tiono), =N-CN, =N-OR<sup>x</sup>, =NR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>S<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -OR', -OC(O)R' y -OC(O)NR'<sub>2</sub>, en el que cada R' es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>; y en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros están opcionalmente sustituidos como se definen adicionalmente en el presente documento.

Los grupos sustituyentes típicos en alquilo incluyen halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -CN, =O, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y 3-12 miembros heterociclilo; en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferentemente con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, -CN, =O, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y 3-12 miembros heterociclilo; en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En otras realizaciones, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferentemente con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y en el que cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En algunos ejemplos, los grupos alquilo sustituidos pueden nombrarse específicamente en referencia al grupo sustituyente. Por ejemplo, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes halo y típicamente contienen de 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos halo (es decir, "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"). Por lo tanto, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>) y difluorometilo (-CF<sub>2</sub>H).

De forma análoga, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo y típicamente contiene de 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 hidroxilo (es decir, "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"). Por lo tanto, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye hidroximetilo (-CH<sub>2</sub>OH) y 2-hidroxietilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes alcoxi. Los grupos alcoxialquilo típicamente contienen de 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y se sustituyen con 1, 2 o 3 sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Algunas veces, se describen en el presente documento tales grupos como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más grupos amino sustituido o sin sustituir, como tales grupos se definen adicionalmente en el presente documento. Los grupos aminoalquilo típicamente contiene de 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y se sustituyen con 1, 2 o 3 amino sustituyentes. Por lo tanto, un grupo aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluye, por ejemplo, aminometilo

(-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), N,N-dimetilamino-etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-(N-ciclopropilamino)propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-<sup>c</sup>Pr) y N-pirrolidiniletilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-pirrolidinilo).

5 "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Típicamente, los grupos alquenilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>") o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>") o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo.

10 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>"), preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>"), más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>") o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo.

15 "Alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo divalente que tiene el número especificado de átomos de carbono que pueden enlazar otros dos grupos juntos. Algunas veces, se refiere a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que n es de 1-8, y preferentemente n es de 1-4. Cuando se especifica, un alquilenilo también puede estar sustituido por otros grupos y puede incluir uno o más grados de insaturación (es decir, un resto alquenileno o alquinileno) o anillos. Las valencias abiertas de un alquilenilo no necesitan estar en los extremos opuestos de la cadena. Por lo tanto -CH(Me) - y -C(Me)<sub>2</sub>- también se incluyen dentro del alcance del término 'alquilenos', como lo son los grupos cíclicos, tales como ciclopropan-1,1-diilo y grupos insaturados, tales como etileno (-CH=CH-) o propileno (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Cuando un grupo alquilenilo se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes incluyen los presentes típicamente en grupos alquilo como los descritos en el presente documento.

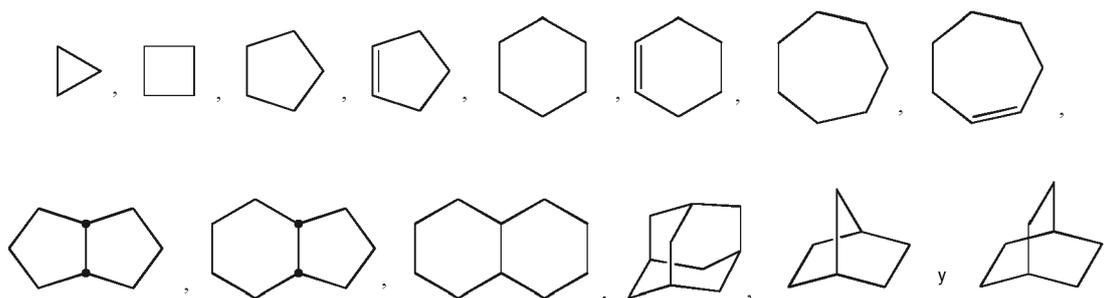
"Heteroalquilenilo" se refiere a un grupo alquilenilo como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono no contiguos de la cadena de alquilenilo están reemplazados por -N(R)-, -O- o -S(O)<sub>q</sub>-, en el que R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y q es 0-2. Por ejemplo, el grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- es un grupo heteroalquilenilo 'C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>', en el que uno de los átomos de carbono del alquilenilo correspondiente se reemplaza por O.

30 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alcoxi típicamente contienen de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>"), o de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>") o de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"). Por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y similares. Tales grupos también pueden denominarse en el presente documento como metoxi, etoxi, isopropoxi, *tert*-butiloxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar sin sustituir o sustituido en la porción alquilo por los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo. En particular, los grupos alcoxi pueden sustituirse con uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en la porción alquilo. Por lo tanto, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye grupos alcoxi halogenados, por ejemplo, trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi (es decir, -OCF<sub>3</sub> y -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>).

40 De forma análoga, "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono, y puede estar opcionalmente sustituido en la porción alquilo por los mismos grupos que se describen en la presente memoria como adecuados para alquilo. Por ejemplo, un tioalcoxi a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye -SCH<sub>3</sub> y -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

45 "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillo monocíclico, puentado o condensado bicíclico o policíclico que está conectado a la molécula de base a través de un átomo de carbono del anillo de cicloalquilo. Típicamente, los grupos cicloalquilo de la invención contienen de 3 a 12 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>"), preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>"). Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno, adamantano y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituido con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo.

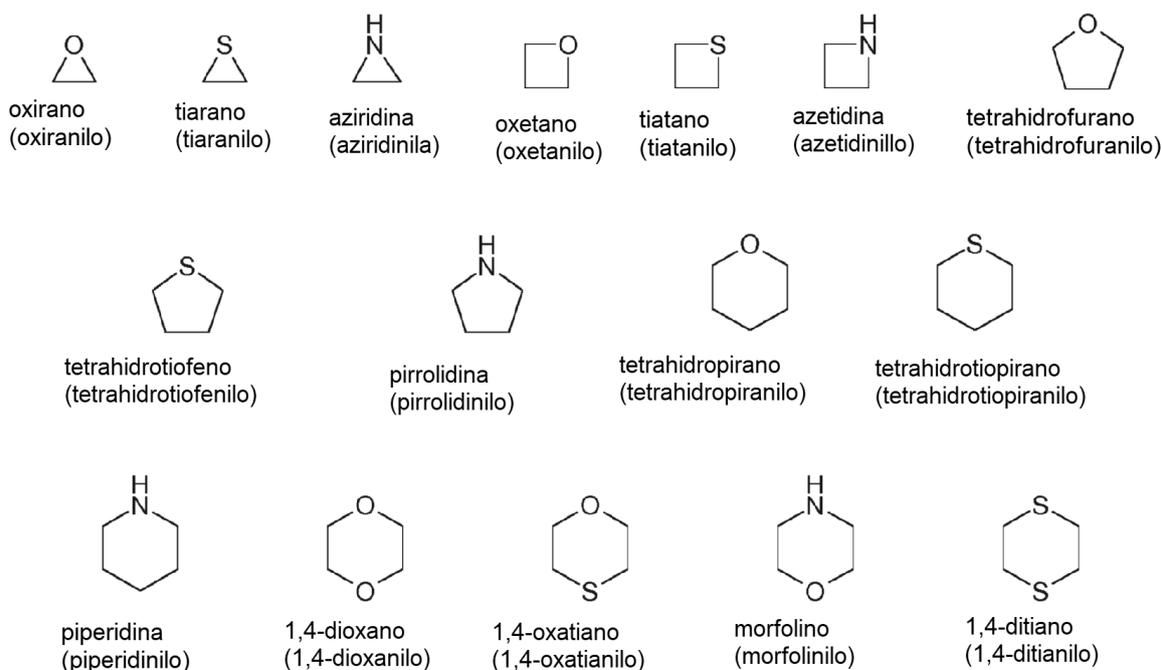
Los ejemplos ilustrativos de anillo cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

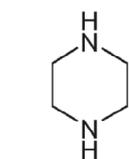


5 "Cicloalquilalquilo" puede usarse para describir un anillo cicloalquilo, típicamente un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que se conecta a la molécula base a través de un engarce de alquileo, típicamente un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los grupos cicloalquilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y engarce carbocíclico, y típicamente contienen de 4-12 átomos de carbono ("cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>"). Por lo tanto, un grupo ciclopropilmetilo es un grupo cicloalquilalquilo C<sub>4</sub> y un ciclohexiletilo es un cicloalquilalquilo C<sub>8</sub>. Los grupos cicloalquilalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos en las posiciones cicloalquilo y/o alquileo por los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para grupos alquilo.

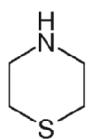
10 Los términos "heterociclilo", "heterocíclico" o "heteroalíclico" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos en el anillo, que incluyen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como un miembro del anillo, en el que el anillo heterocíclico se conecta a la molécula base a través de un átomo del anillo, que puede ser C o N. Los anillos heterocíclicos pueden condensarse a uno o más anillo heterocíclicos o carbocíclicos, anillos condensados que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos. Preferentemente, los anillos heterocíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembros del anillo, y más preferentemente de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, con la condición de que tales anillos heterocíclicos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo, arilo o heteroarilo. Además, los átomos de N en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adecuados para una amina, por ejemplo, sustituyentes alquilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, etc., y los átomos de anillo S pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos oxo (es decir, S(O)<sub>q</sub>, en el que q es 0, 1 o 2). Los heterociclos preferidos incluyen grupos heterociclilo de 3-12 miembros de acuerdo con la definición en el presente documento.

Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos saturados incluyen, pero sin limitación:

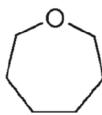




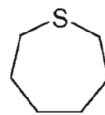
piperazina  
(piperazinilo)



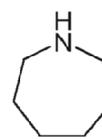
1,4-azatiano  
(1,4-azatianilo)



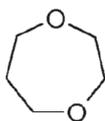
oxepano  
(oxepanilo)



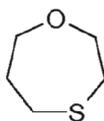
tiepano  
(tiepanilo)



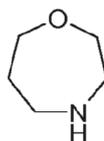
azepano  
(azepanilo)



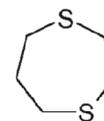
1,4-dioxepano  
(1,4-dioxepanilo)



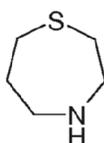
1,4-oxatiepano  
(1,4-oxatiepanilo)



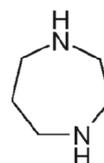
1,4-oxaazepano  
(1,4-oxaazepanilo)



1,4-ditiepano  
(1,4-ditiepanilo)

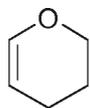


1,4-tieazepano  
(1,4-tieazepanilo)

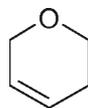


1,4-diaazepano  
(1,4-diaazepanilo)

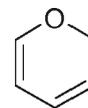
Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación:



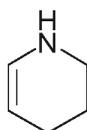
3,4-dihidro-2H-pirano  
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



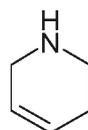
5,6-dihidro-2H-pirano  
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano  
(2H-piranilo)

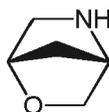


1,2,3,4-tetrahidropiridina  
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)

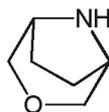


1,2,5,6-tetrahidropiridina  
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos puenteados y condensados incluyen, pero sin limitación:



2-oxa-5-azabicyclo-  
[2.2.1]heptano



3-oxa-8-azabicyclo-  
[3.2.1]octano



3-azabicyclo-  
[3.1.0]hexano



2-azabicyclo-  
[3.1.0]hexano

5

En realizaciones frecuentes, los grupos heterocíclicos contienen de 3-12 miembros del anillo, incluyendo tanto heteroátomos de carbono como no de carbono, y preferentemente de 4-6 miembros de anillo. En determinadas realizaciones preferidas, los grupos sustituyentes que comprenden heterociclos de 3-12 miembros se seleccionan de anillos de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino, cada uno de los cuales puede

estar opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente particular, en la medida en que tal sustitución tenga sentido químico.

5 Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están ordinariamente conectados secuencialmente, excepto cuando un grupo oxo está unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo, o en el caso de ciertos anillos heteroaromáticos, tal como triazina, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol y similares.

10 El término "heterociclilalquilo" puede usarse para describir un grupo heterocíclico del tamaño especificado que está conectado a la molécula de base a través de un engarce alquileo de la longitud especificada. Típicamente, tales grupos contienen un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido unido a la molécula de base a través de un engarce alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando así se indique, tales grupos pueden estar opcionalmente sustituidos en la parte alquileo por los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para grupos alquilo y en la porción heterocíclica por grupos descritos como adecuados para anillos heterocíclicos.

15 "Arilo" o "aromático" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o condensado bicíclico o policíclico opcionalmente sustituido que tiene las características bien conocidas de la aromaticidad, en el que al menos un anillo contiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Típicamente, los grupos arilo contienen de 6 a 20 átomos de carbono ("arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>") como miembros del anillo, preferentemente de 6 a 14 átomos de carbono ("arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>") o más preferentemente, de 6 a 12 átomos de carbono ("arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>"). Los grupos arilo condensados pueden incluir un anillo de arilo (por ejemplo, un anillo de fenilo) condensado a otro anillo de arilo, o condensado a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado. El punto de unión a la molécula base en tales sistemas de anillos de arilo condensados puede ser un átomo de C la parte aromática o un átomo de C o N de la parte no aromática del sistema de anillos. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento.

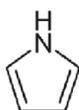
25 De forma análoga, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados o policíclicos que tienen las características bien conocidas de aromaticidad que contienen el número especificado de átomos en el anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S como un miembro del anillo en un anillo aromático. La inclusión de un heteroátomo permite la aromaticidad en anillos de 5 miembros así como en anillos de 6 miembros. Típicamente, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 20 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-20 miembros"), preferentemente de 5 a 14 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-14 miembros") y más preferentemente de 5 a 12 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-12 miembros"). Los anillos de heteroarilo se unen a la molécula base a través de un átomo del anillo heteroaromático, de modo que se mantiene la aromaticidad. Por lo tanto, los anillos de heteroarilo de 6 miembros pueden unirse a la molécula base a través de un átomo de C del anillo, mientras que los anillos de heteroarilo de 5 miembros pueden unirse a la molécula base a través de un átomo de C o N del anillo. A menudo, los ejemplos de grupos heteroarilo sin sustituir incluyen, pero sin limitación, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzofurano, benzotiofeno, indol, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, triazina, naftiridina y carbazol. En frecuentes realizaciones preferidas, se seleccionan grupos heteroarilo de 5-6 miembros entre el grupo que consiste en anillos pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo. El grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento.

40 Los restos arilo, heteroarilo y heterociclilo descritos en el presente documento como opcionalmente sustituidos pueden sustituirse con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en el resto arilo, heteroarilo o heterociclilo, en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químico y se mantenga la aromaticidad en el caso de los anillos arilo y heteroarilo. Los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos contienen típicamente de 1 a 5 sustituyentes opcionales, algunas veces de 1 a 4 sustituyentes opcionales, 45 preferentemente 1 a 3 sustituyentes opcionales o más preferentemente de 1-2 sustituyentes opcionales.

Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para anillos de arilo, heteroarilo y heterociclilo incluyen, pero sin limitación: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y halo, =O, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>; en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'<sub>2</sub>, -NR'C(O)OR', -NR'SO<sub>2</sub>R', -NR'SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, -O', -OC(O)R' y -OC(O)NR'<sub>2</sub>, en el que cada R' es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros están opcionalmente sustituidos como se definen adicionalmente en el presente documento.

En realizaciones típicas, la sustitución opcional en anillos arilo, heteroarilo y heterociclilo incluye uno o más sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>x</sup>, -COOR<sup>x</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>N<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>N<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros); en el que cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; y en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros) que se describe como sustituyente opcional o es parte de R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y N-pirrolidinilo.

Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación:



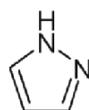
pirrol  
(pirrolilo)



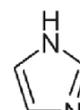
furano  
(furanilo)



tiofeno  
(tiofenilo)



pirazol  
(pirazolilo)



imidazol  
(imidazolilo)



isoxazol  
(isoxazolilo)



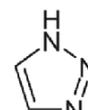
oxazol  
(oxazolilo)



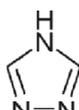
isotiazol  
(isotiazolilo)



tiazolilo  
(tiazolilo)



1,2,3-triazol  
(1,2,3-triazolilo)



1,3,4-triazol  
(1,3,4-triazolilo)



1-oxa-2,3-diazol  
(1-oxa-2,3-diazolilo)



1-oxa-2,4-diazol  
(1-oxa-2,4-diazolilo)



1-oxa-2,5-diazol  
(1-oxa-2,5-diazolilo)



1-oxa-3,4-diazol  
(1-oxa-3,4-diazolilo)



1-thia-2,3-diazol  
(1-thia-2,3-diazolilo)



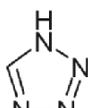
1-thia-2,4-diazol  
(1-thia-2,4-diazolilo)



1-thia-2,5-diazol  
(1-thia-2,5-diazolilo)



1-thia-3,4-diazol  
(1-thia-3,4-diazolilo)



tetrazol  
(tetrazolilo)



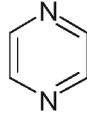
piridina  
(piridinilo)



piridazina  
(piridazinilo)

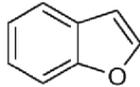


pirimidina  
(pirimidinilo)

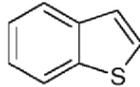


pirazina  
(pirazinilo)

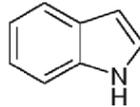
Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de anillo condensado incluyen, pero sin limitación:



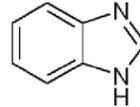
benzofurano  
(benzofuranilo)



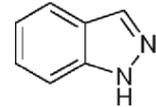
benzotiofeno  
(benzotiofenilo)



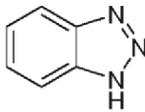
indol  
(indolilo)



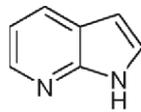
bencimidazol  
(bencimidazolilo)



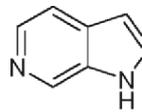
indazol  
(indazolilo)



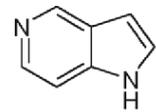
benzotriazol  
(benzotriazolilo)



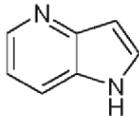
pirrol[2,3-b]piridina  
(pirrol[2,3-b]piridinilo)



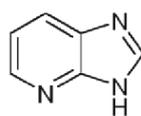
pirrol[2,3-c]piridina  
(pirrol[2,3-c]piridinilo)



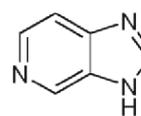
pirrol[3,2-c]piridina  
(pirrol[3,2-c]piridinilo)



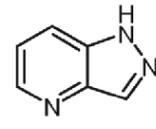
pirrol[3,2-b]piridina  
(pirrol[3,2-b]piridinilo)



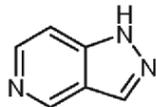
imidazo[4,5-b]piridina  
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



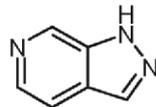
imidazo[4,5-c]piridina  
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



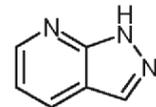
pirazol[4,3-d]piridina  
(pirazol[4,3-d]piridinilo)



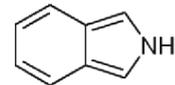
pirazol[4,3-c]piridina  
(pirazol[4,3-c]piridinilo)



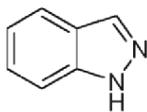
pirazol[3,4-c]piridina  
(pirazol[3,4-c]piridinilo)



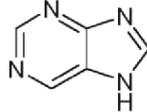
pirazol[3,4-b]piridina  
(pirazol[3,4-b]piridinilo)



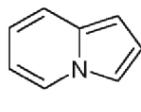
isoindol  
(isoindolilo)



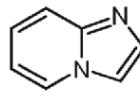
indazol  
(indazolilo)



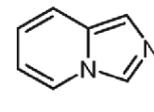
purina  
(purinilo)



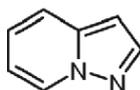
indolicina  
(indolinilo)



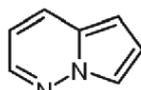
imidazo[1,2-a]piridina  
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



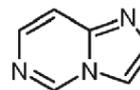
imidazo[1,5-a]piridina  
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



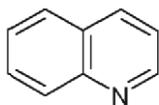
pirazol[1,5-a]piridina  
(pirazol[1,5-a]piridinilo)



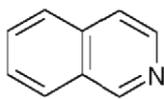
pirrol[1,2-b]piridazina  
(pirrol[1,2-b]piridazinilo)



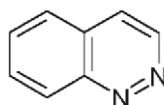
imidazo[1,2-c]pirimidina  
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)



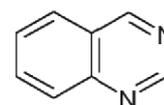
quinolina  
(quinolinilo)



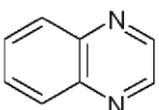
isoquinolina  
(isoquinolinilo)



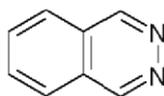
cinnolina  
(cinnolinilo)



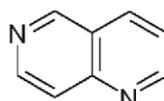
quinazolina  
(azaquinazolina)



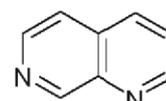
quinoxalina  
(quinoxalinilo)



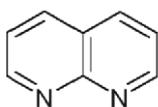
ftalazina  
(ftalazinilo)



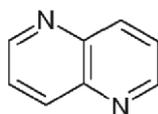
1,6-naftiridina  
(1,6-naftiridinilo)



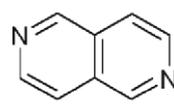
1,7-naftiridina  
(1,7-naftiridinilo)



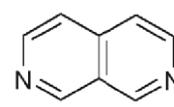
1,8-naftiridina  
(1,8-naftiridinilo)



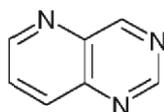
1,5-naftiridina  
(1,5-naftiridinilo)



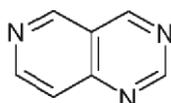
2,6-naftiridina  
(2,6-naftiridinilo)



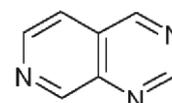
2,7-naftiridina  
(2,7-naftiridinilo)



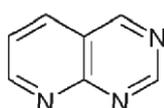
pirido[3,2-d]pirimidina  
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



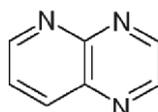
pirido[4,3-d]pirimidina  
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



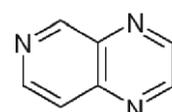
pirido[3,4-d]pirimidina  
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



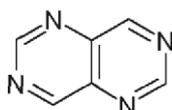
pirido[2,3-d]pirimidina  
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



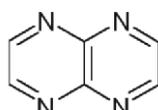
pirido[2,3-b]pirazina  
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



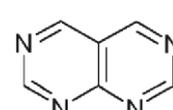
pirido[2,3-d]pirazina  
(pirido[2,3-d]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina  
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina  
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina  
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

Un grupo "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se describe en el presente documento que se engarza a la molécula base a través de un engarce de alquileo o similar. Los grupos arilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el enlazador. Por lo tanto, un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C<sub>7</sub> y un feniletilo es un arilalquilo C<sub>8</sub>. Típicamente, los grupos arilalquilo contienen de 7-16 átomos de carbono ("arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>"), en el que la porción de arilo contiene 6-12 átomos de carbono y la porción de alquileo contiene 1-4 átomos de carbono. Tales grupos, también pueden representarse como -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>.

5

10

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo como se describió anteriormente que está unido a la molécula base a través de un enlazador alquileo, y difiere de "arilalquilo" en que al menos un átomo del anillo del resto aromático es un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Algunas veces se describen grupos heteroarilalquilo de acuerdo con el número total de átomos que no son de hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el engarce combinado,

excluyendo los grupos sustituyentes. Por lo tanto, por ejemplo, el piridinilmetilo puede denominarse como un heteroarilalquilo "C<sub>7</sub>". Típicamente, los grupos heteroarilalquilo no sustituidos contienen 6-20 átomos que no son hidrógeno (incluidos los átomos C, N, S y O), en el que la porción heteroarilo contiene típicamente 5-12 átomos y la porción alquileo contiene típicamente 1-4 átomos de carbono. Tales grupos también pueden representarse como -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo de 5-12 miembros.

De forma análoga, "arilalcoxi" y "heteroarilalcoxi" se refiere a grupos arilo y heteroarilo, unido a la molécula base a través de un engarce de heteroalquileo (es decir, -O-alquileo-), en el que los grupos se describen de acuerdo con el número total de átomos que no son de hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el engarce combinados. Por lo tanto, los grupos -O-CH<sub>2</sub>-fenilo y -O-CH<sub>2</sub>-piridinilo se denominarían como grupos arilalcoxi C<sub>8</sub> y heteroarilalcoxi C<sub>8</sub>, respectivamente.

Cuando un grupo arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo o heteroarilalcoxi se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden estar en la porción de enlace divalente o en la porción de arilo o heteroarilo del grupo. Los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción de alquileo o heteroalquileo son los mismos que los descritos anteriormente para grupos alquilo o alcoxi generalmente, mientras que los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción arilo o heteroarilo son los mismos que los descritos anteriormente para grupos arilo o heteroarilo generalmente.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Aciloxi" se refiere a un grupo -OC(O)alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados para alquilo. Por lo tanto, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye un sustituyente alquilo -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, -OC(O)CH<sub>3</sub>.

"Acilamino" se refiere a un grupo monovalente, -NHC(O)alquilo o -NRC(O)alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados para alquilo. Por lo tanto, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye un sustituyente -NHC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, -NHC(O)CH<sub>3</sub>.

"Arioxi" o "heteroarioxo" se refiere a -O-arilo o -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, en cada caso, en el que el arilo y heteroarilo son como se definen adicionalmente en el presente documento.

"Ariamino" o "heteroariamino" se refiere a opcionalmente sustituido -NH-arilo, -NR-arilo, -NH-heteroarilo o -NR-heteroarilo opcionalmente sustituido, en cada caso, en el que el arilo y heteroarilo son como se definen adicionalmente en el presente documento y R representa un sustituyente adecuado para una amina, por ejemplo, un grupo alquilo, acilo, carbamoilo o sulfonilo o similar.

"Ciano" se refiere a un grupo -C≡N.

"Amino sin sustituir" se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>. Cuando el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que cada uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, acilo, tioacilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, teniendo en cada caso el número especificado de átomos y opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. Por ejemplo, "alquilamino" se refiere a un grupo -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que uno de R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> es un resto alquilo y el otro es H, y "dialquilamino" se refiere a -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> en el que tanto R<sup>x</sup> como R<sup>y</sup> son restos alquilo, en el que los restos alquilo que tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, -NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>). Típicamente, los sustituyentes alquilo en aminas contienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono o más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. El término también incluye formas en las que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicilo de 3 a 12 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe aquí para anillos de heterocicilo o heteroarilo, y que puede contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, con la condición de que tales anillos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos.

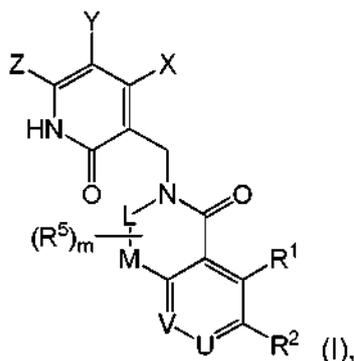
"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I). Preferentemente, halo se refiere a flúor o cloro (F o Cl).

"Heteroforma" se usa algunas veces en el presente documento para referirse a un derivado de un grupo tal como, por ejemplo, un alquilo, arilo o acilo, en el que al menos un átomo de carbono del grupo carbocíclico designado ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Por lo tanto los heteroformas de alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo y arilalquilo son heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, respectivamente. Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están ordinariamente conectados secuencialmente, excepto cuando un grupo oxo está unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia posteriormente descrito puede ocurrir pero no es necesario, y la descripción incluye instancias donde ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre.

Las expresiones "opcionalmente sustituido" y "sustituido o sin sustituir" pueden usarse indistintamente para indicar que el grupo particular que se describe puede no tener sustituyentes que no sean hidrógeno (es decir, no sustituido), o el grupo puede tener uno o más sustituyentes que no sean hidrógeno (es decir, sustituido). Si no se especifica otra cosa, el número total de sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo que se describe, en la medida que tal sustitución tenga sentido químico. Cuando un sustituyente opcional se adjunta a través de un doble enlace, tal como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles, por lo que el número total de otros sustituyentes que pueden incluirse se reduce en dos. En el caso donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de una lista de alternativas, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

10 En un aspecto, se describe un compuesto de fórmula (I):



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

- 15 U es N o CR<sup>3</sup>;  
 V es N o CR<sup>4</sup>;  
 L es un engarce alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 M es un enlace o -O-;  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>21</sup>;  
 20 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>; R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;  
 25 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

30 cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>z</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> y cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>24</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>34</sup>;

35 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

40 R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>;  
 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales

- seleccionados entre O, N y S;  
 en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>27</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>37</sup>;
- 5 cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;
- 10 en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 15 cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>;
- R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>;
- m es de 0 a 4;  
 n es de 0 a 4;
- 20 cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;
- 25 cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o  
 R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;
- 30 en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 35 cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 40 cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;
- 45 cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o  
 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;
- 50 en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;
- 55 X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, halo, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> o -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;
- 60 en el que cada uno de dichos grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de

- 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;  
 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, en el que cada R<sup>14</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S, en el que cada uno de dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; y
- Y es H, halo, -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 15 En los compuestos de fórmula (I), cada uno de U y V se selecciona independientemente entre N y un átomo de carbono sustituido (CR<sup>3</sup> y CR<sup>4</sup>, respectivamente), tal que el anillo de núcleo que contiene U y V puede ser diversamente un anillo de fenilo, piridinilo o piridazinilo. En algunas realizaciones de fórmula (I), no más de uno de U y V es N. En otras realizaciones de fórmula (I), ambos U y V son N. En otras realizaciones de fórmula (I), uno de U y V es N. Aún en realizaciones adicionales, ninguno de U o V es N.
- 20 En una realización de fórmula (I), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo fenilo. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o F, preferentemente H.
- En otra realización de fórmula (I), U es N y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [4,3-c]-condensado.
- 25 En otra realización de fórmula (I), U es CR<sup>3</sup> y V es N, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [3,2-c]-condensado. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o F, preferentemente H.
- En los compuestos de fórmula (I), L es un engarce alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones preferidas, L es un engarce alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. En algunas realizaciones específicas, L es un engarce de metileno, etileno o propileno. En algunas realizaciones preferidas, L es un engarce de etileno. En otras realizaciones preferidas, L es un engarce de propileno.
- 30 En algunas realizaciones de fórmula (I), L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y m es 0, tal que el engarce de alqueno L está sin sustituir. En otras realizaciones, m es un número entero de 1 a 4, tal que el engarce de alqueno L está sustituido con 1-4 grupos R<sup>5</sup>. En una realización preferida, L es un engarce de etileno y m es 0. En otra realización preferida, L es un engarce de propileno y m es 0.
- En los compuestos de fórmula (I), M es un enlace o -O-. En algunas realizaciones preferidas, M es un enlace. En otras realizaciones preferidas, M es -O-.
- 35 En algunas realizaciones de fórmula (I), L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y M es un enlace. En algunas realizaciones, L es un engarce de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y M es un enlace. En otras realizaciones, L es un engarce de metileno, etileno o propileno y M es un enlace. En algunas de dichas realizaciones, L es un engarce de etileno y M es un enlace. En otras de tales realizaciones, L es un engarce de propileno y M es un enlace.
- 40 En realizaciones adicionales, L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, M es un enlace y m es 0, tal que el engarce de alqueno L está sin sustituir. En otras realizaciones, L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, M es un enlace y m es un número entero de 1 a 4, tal que el engarce de alqueno L está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>5</sup>. En algunas de dichas realizaciones, L es un engarce alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. En otras de tales realizaciones, L es un engarce de metileno, etileno o propileno.
- 45 En algunas realizaciones de fórmula (I), L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y M es -O-. En algunas realizaciones, L es un engarce de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y M es -O-. En otras realizaciones, L es un engarce de metileno, etileno o propileno y M es -O-. En algunas de dichas realizaciones, L es un engarce de etileno y M es -O-. En otras de tales realizaciones, L es un engarce de propileno y M es -O-.
- 50 En realizaciones adicionales, L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, M es -O- y m es 0, tal que el engarce de alqueno L está sin sustituir. En otras realizaciones, L es un engarce de alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, M es -O- y m es un número entero de 1 a 4, tal que el engarce de alqueno L está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>5</sup>. En algunas de dichas realizaciones, L es un engarce alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. En otras de tales realizaciones, L es un engarce de metileno, etileno o propileno.
- 55 En los compuestos de fórmula (I), cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

- 5 Cuando R<sup>5</sup> comprende -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S. Cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.
- 10 En algunas realizaciones, cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es halo, preferentemente flúor. En una realización, m es 1 y R<sup>5</sup> es F. En otra realización, m es 2 y cada R<sup>5</sup> es F. En algunas de tales realizaciones, m es 2, cada R<sup>5</sup> es F y los grupos R<sup>5</sup> están geminalmente disustituidos en un átomo de carbono de L. En otras realizaciones, m es 1 o 2 y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes halo, -OH o grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, m es 1 o 2 y R<sup>5</sup> es -OH, metilo o metoxi.
- 15 En los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>21</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir o halo.
- 20 En algunas realizaciones de fórmula (I), R<sup>1</sup> es halo, preferentemente cloro (Cl) o flúor (F). En otras realizaciones de fórmula (I), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir, preferentemente metilo o etilo. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, cloro o flúor. En realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es metilo. En otras realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es Cl.
- 25 En los compuestos de fórmula (I), R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones, dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup> y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>.
- 30 En una realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>22</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>22</sup>. En realizaciones específicas, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup> seleccionados independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se toman juntos para formar un anillo heterociclilo de 4-6 miembros seleccionado entre un azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino, cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.
- 35 En algunas realizaciones de fórmula (I), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>22</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>22</sup>. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>.
- 40 En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH, preferentemente flúor u -OH. En realizaciones específicas, dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *tert*-butoxi, cada uno de los cuales puede estar independientemente sustituido con 1 a 5 flúor o grupos OH, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas realizaciones, dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *tert*-butoxi. En una realización, R<sup>2</sup> es isopropoxi. En otra realización, R<sup>2</sup> es etoxi. En otra realización más, R<sup>2</sup> es sec-butoxi.
- 45 En realizaciones adicionales, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> independientemente sustituido con 1 a 5 flúor o grupos -OH. Las realizaciones en las que dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está sustituido con al menos un F también pueden denominarse como grupos fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos de grupos fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> incluyen, sin limitación, los grupos 1,1-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-(trifluorometil)etoxi, 1,1,1-(trifluoropropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluorobutoxi, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi, 1,1-difluoropropan-2-il)oxi y 2,2-difluoroetoxi.

En otra realización,  $R^2$  es alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{22}$  seleccionados independientemente entre halo,  $-C(O)NR^eR^f$  y  $-OR^e$ , en el que  $R^e$  y  $R^f$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ .

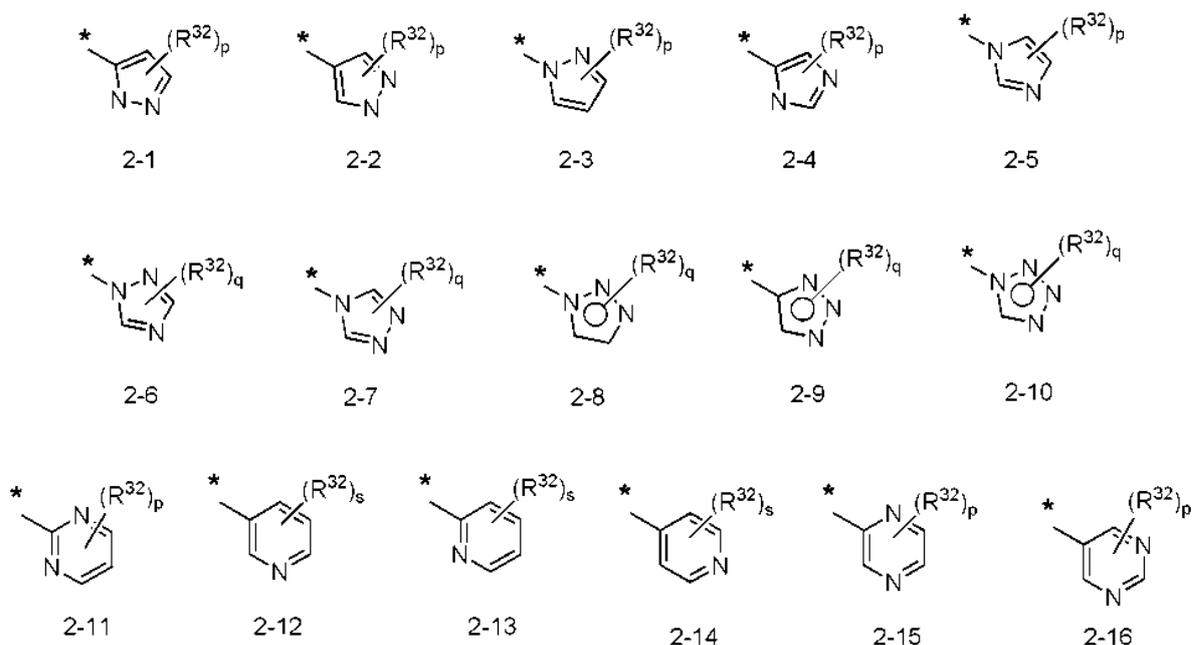
5 En otra realización más,  $R^2$  es  $-OR^6$ , en el que  $R^6$  es  $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$ , en el que n es de 0 a 4. En tales compuestos, cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es independientemente H, halo o alquilo  $C_1-C_4$ , en el que cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_4$  está  
 10 opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{22}$ . Preferentemente, cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es independientemente H, halo o alquilo  $C_1-C_4$  sin sustituir. En realizaciones específicas, cada  $R^{11}$  y  $R^{12}$  es independientemente H o metilo. En las realizaciones anteriores,  $R^{13}$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{32}$ . En algunas de dichas realizaciones, n es 0 y  $R^{13}$  es cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros, tal que  $-OR^6$  comprende un grupo cicloalquiloxi  $C_3-C_8$ , heterocicloxi de 3-12 miembros, ariloxi  $C_6-C_{12}$  o heteroariloxi de 5-12 miembros, respectivamente, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más  $R^{32}$ . En realizaciones frecuentes, n es 1 o 2 y  $R^{13}$  es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{32}$ .

15 En otra realización,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-SO_2NR^7R^8$ , y  $-NR^7SO_2R^8$ , en el que cada  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros; o  $R^7$  y  $R^8$  pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; en el que cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_8$  en  $R^7$  o  $R^8$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{27}$ , y cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^7$ ,  $R^8$ , o  $R^7$  y  $R^8$  tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^{37}$ . En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^{37}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-OH$ ,  $=O$ , alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y  $-N$ (alquilo  $C_1-C_4$ )<sub>2</sub>. En algunas de dichas realizaciones, cuando  $R^2$  comprende  $-NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ , o  $-SO_2NR^7R^8$ , cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ .

En otra realización de fórmula (I),  $R^2$  es heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{32}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ .

30 En algunas realizaciones,  $R^2$  es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En otras de tales realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En una realización preferida, dicho heteroarilo de 5-6 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En otra realización preferida, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En otra realización preferida, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es pirazolilo, isoxazolilo o triazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ .

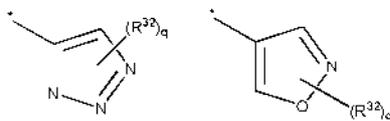
40 En realizaciones específicas,  $R^2$  puede seleccionarse entre los siguientes grupos heteroarilo de 5-6 miembros, en los que el asterisco (\*) representa el punto de unión a la molécula base y los grupos sustituyentes opcionales  $R^{32}$  pueden estar presente en cualquier átomo del anillo heteroarilo (N o C) que porta un átomo de H en su forma no sustituida:



en el que p es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; r es 0 o 1; y s es 0, 1, 2, 3 o 4.

En realizaciones adicionales, R<sup>2</sup> puede seleccionarse entre los siguientes grupos heteroarilo de 5 miembros, en los que el asterisco (\*) representa el punto de unión a la molécula base y los grupos sustituyentes opcionales R<sup>32</sup> pueden estar presente en cualquier átomo del anillo heteroarilo (N o C) que porta un átomo de H en su forma no sustituida, que incluye formas tautoméricas:

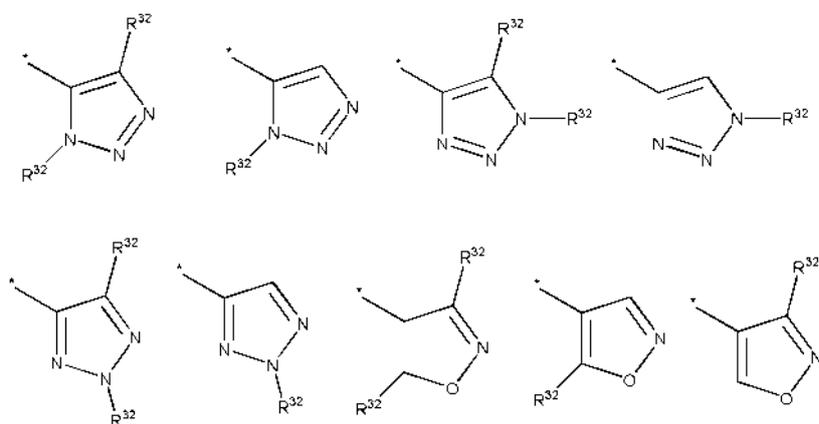
5



en el que p es 0, 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2.

En realizaciones específicas, R<sup>2</sup> puede seleccionarse entre los siguientes grupos heteroarilo de 5 miembros, en el que el asterisco (\*) representa el punto de unión a la molécula base:

10



En otra realización, R<sup>2</sup> es heterociclilo de 3-12 miembros, en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones, dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho heterociclilo de 3-12 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, dihidropirano, tetrahidrofurano y tetrahidropirano, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>.

15

En otra realización más, R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En realizaciones

específicas, dicho arilo se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ .

En otra realización,  $R^2$  es cicloalquilo  $C_3-C_8$ , opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{32}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ . En realizaciones específicas, dicho cicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{32}$ .

En los compuestos de fórmula (I),  $R^3$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , halo, -OH, -CN o  $-NR^7R^8$ , en el que dicho alquilo  $C_1-C_8$  o alcoxi  $C_1-C_8$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{23}$ . En algunas realizaciones, dicho alquilo  $C_1-C_8$  o alcoxi  $C_1-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{23}$ . En algunas realizaciones,  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{23}$ . En algunas de dichas realizaciones, cada alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ , está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{23}$  seleccionados entre halo, -OH o alcoxi  $C_1-C_4$ . En realizaciones específicas,  $R^3$  es -OMe. En aún otro  $R^3$  es H o halo, preferentemente H o F. En realizaciones preferidas,  $R^3$  es H. En otras realizaciones,  $R^3$  es F. En otras realizaciones más,  $R^3$  es -CN.

En los compuestos de fórmula (I),  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros,  $-(alquilo\ C_1-C_4)R^z$ ,  $-OR^x$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-CO_2R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(O)NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xSO_2R^y$ ,  $-NR^xSO_2NR^xR^y$ ,  $-OC(O)R^x$  y  $-OC(O)NR^xR^y$ , como se definen adicionalmente en la fórmula (I) anterior.

Cada  $R^x$  y  $R^y$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, o  $R^x$  y  $R^y$  pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S.

Cada  $R^z$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros.

En cada una de las anteriores realizaciones, cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_8$  en  $R^4$ ,  $R^x$  o  $R^y$  y cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_4$  en  $(alquilo\ C_1-C_4)R^z$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{24}$ , y cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^4$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^z$ , o  $R^x$  y  $R^y$  tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^{34}$ .

En una realización,  $R^4$  es H, halo o -CN. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  es H. En otra de tales realizaciones,  $R^4$  es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones,  $R^4$  es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones,  $R^4$  es Cl o Br. Aún en otra de tales realizaciones,  $R^4$  es -CN.

En otra realización,  $R^4$  es  $-C(O)NR^xR^y$ , en el que  $R^x$  y  $R^y$  se definen como en la fórmula (I) anterior. En algunas de dichas realizaciones,  $R^x$  y  $R^y$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ .

Aún en otra realización,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_8$ , opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{24}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_8$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{24}$ . En otras de tales realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_4$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{24}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_4$ , opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{24}$  seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $-OR^e$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^f$ ,  $-NR^eC(O)OR^f$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales se define adicionalmente y se sustituye opcionalmente como se describe en la fórmula (I).

En otra realización,  $R^4$  es  $-(alquilo\ C_1-C_4)-R^z$ , en el que  $R^z$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^z$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ .

En una realización similar,  $R^4$  es  $-(alquilo\ C_1-C_4)R^z$ , en el que  $R^z$  es heterociclilo de 3-12 miembros, y en el que dicho heterociclilo de 3-12 miembros en  $R^z$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heterociclilo de 3-12 miembros en  $R^z$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ .

En otra realización,  $R^4$  es  $-(alquilo\ C_1-C_4)R^z$ , en el que  $R^z$  es heteroarilo de 5-12 miembros y en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^z$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^z$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ . En algunas realizaciones,  $R^z$  es heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ .

En algunas realizaciones cuando  $R^4$  es  $-(alquilo\ C_1-C_4)-R^z$ , el resto engarce  $-(alquilo\ C_1-C_4)$  que forma parte de  $-(alquilo\ C_1-C_4)-R^z$  es un grupo alquileo  $C_1-C_4$  sin sustituir, seleccionado entre un grupo metileno, etileno, propileno o butileno unido a  $R^z$ . En algunas realizaciones, dicho grupo  $-(alquilo\ C_1-C_4)$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{24}$ . En otras realizaciones, dicho grupo  $-(alquilo\ C_1-C_4)$  es un metileno, etileno, propileno o butileno opcionalmente

sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{24}$ .

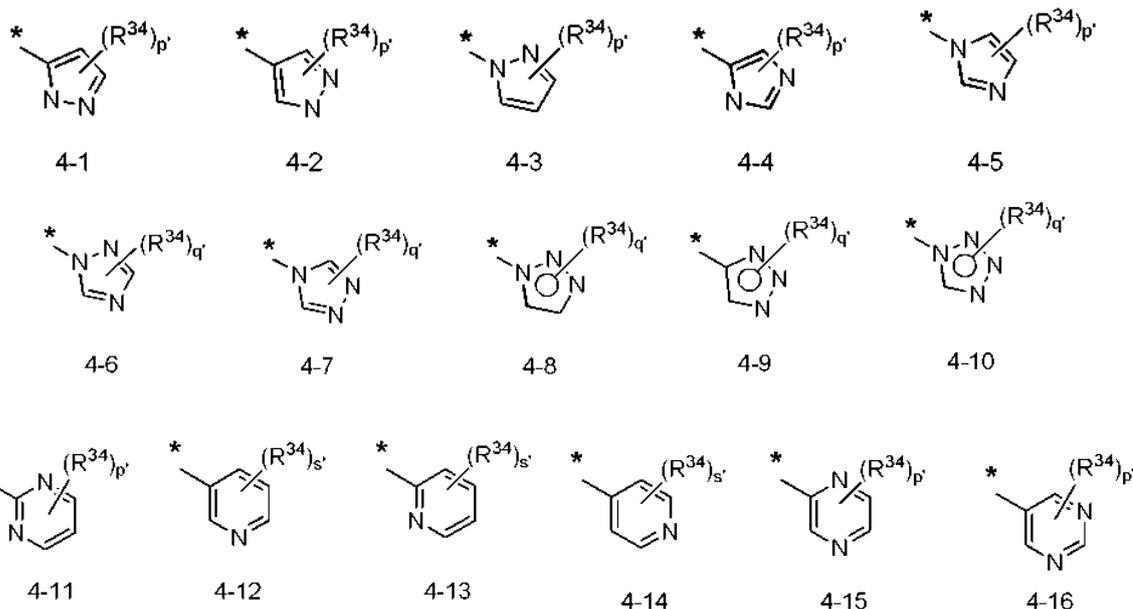
En otra realización de fórmula (I),  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ .

En una realización similar,  $R^4$  es heterociclilo de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ . En algunas realizaciones, dicho heterociclilo de 3-12 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y tiomorfolino, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ .

En otra realización,  $R^4$  es un heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ . En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ . En algunas realizaciones,  $R^4$  es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ .

En algunas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros en  $R^4$  o  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en anillo pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{34}$ .

En realizaciones específicas de cada una de las fórmulas en el presente documento,  $R^4$  puede seleccionarse entre los siguientes grupos heteroarilo de 5-6 miembros, en los que el asterisco (\*) representa el punto de unión a la molécula base y los grupos sustituyentes opcionales  $R^{34}$  pueden estar presente en cualquier átomo del anillo heteroarilo (N o C) que porta un átomo de H en su forma no sustituida:



en el que  $p'$  es 0, 1, 2 o 3;  
 $q'$  es 0, 1 o 2;  
 $r'$  es 0 o 1; y  
 $s'$  es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización más,  $R^4$  es  $-OR^x$ , en el que  $R^x$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_8$  en  $R^x$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{24}$ , y cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^x$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{34}$ .

En los compuestos de fórmula (I), cada  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros. En tales realizaciones, cada uno de dicho alquilo  $C_1-C_8$  en  $R^7$  o  $R^8$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{27}$ , y cada uno de dicho cicloalquilo  $C_3-C_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $R^7$  o  $R^8$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{37}$ . En algunas realizaciones de fórmula (I), cada  $R^7$  y  $R^8$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_8$ , en el que dicho alquilo  $C_1-C_8$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{27}$ .

En algunas de dichas realizaciones, dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>27</sup>.

En otras realizaciones de fórmula (I), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S. En tales realizaciones, cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tomados juntos, está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>37</sup>.

En los compuestos de fórmula (I), cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, como se define adicionalmente en la fórmula (I).

En algunas realizaciones de fórmula (I), cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros.

En otras realizaciones de fórmula (I), R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S.

Cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En realizaciones específicas, cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OR<sup>e</sup>, -CN, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior. En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En otras de tales realizaciones, cuando R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> o R<sup>24</sup> comprende -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> o -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S, en el que cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En otras realizaciones de fórmula (I), cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> está opcionalmente sustituido 3-12 miembros heterociclilo u opcionalmente sustituido heteroarilo de 5-12 miembros. En algunas realizaciones, dicho heterociclilo de 3-12 miembros o dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en Cl, F, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, dicho heterociclilo de 4-6 miembros es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente como se define en la fórmula (I). En otras de tales realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dicho heterociclilo de 4-6 miembros o dicho heteroarilo de 5-6 miembros heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En los compuestos de fórmula (I), R<sup>27</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Cuando R<sup>27</sup> es -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; en el que cada uno de dicho

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

5 En los compuestos de fórmula (I), cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

10 En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con -OH, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

20 En realizaciones específicas, cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido como se define en la fórmula (I). En realizaciones específicas, dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones específicas, dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

25 En algunas de dichas realizaciones, dicho heterociclilo de 4-6 miembros es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente como se define en la fórmula (I). En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otras de tales realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido. Aún en otra de tales realizaciones, dicho heteroarilo de 5-6 miembros es pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido.

30 En los compuestos de fórmula (I), X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, halo, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> y -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en el que dicho grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior.

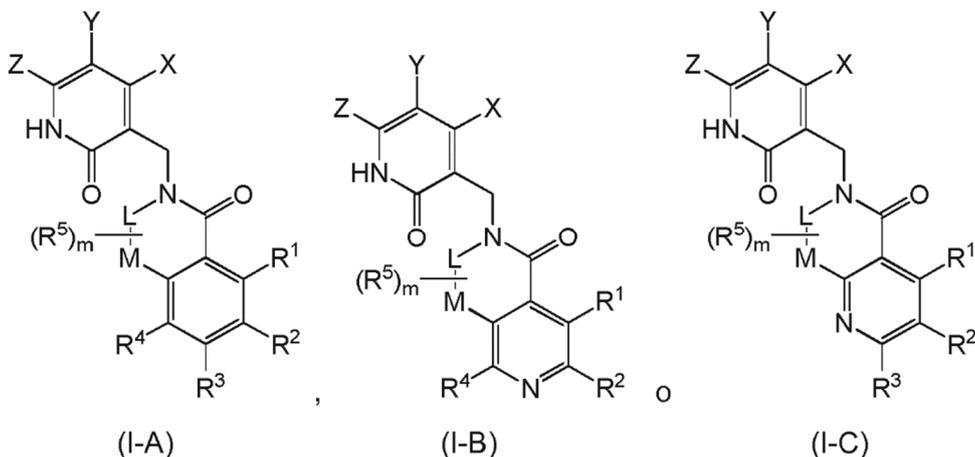
35 En algunas realizaciones, X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente como se describe en la fórmula (I) anterior. En otras realizaciones, X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -OR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior. En realizaciones específicas de fórmula (I), X y Z son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. En realizaciones preferidas, X y Z son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

40 En los compuestos de fórmula (I), Y es H, halo, -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones específicas, Y es H o F. En algunas de tales realizaciones, Y es H. En otra de tales realizaciones, Y es F. En otras realizaciones, Y es OH. Aún en otras realizaciones, Y es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45 En realizaciones preferidas de fórmula (I), X y Z cada uno de se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> e Y es H o F. En realizaciones más preferidas fórmula (I), X e Z cada uno de se selecciona independientemente entre

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e Y es H.

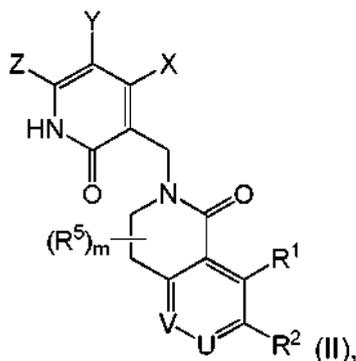
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-A), (I-B) o (I-C):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, L, M, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (I) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en las fórmulas (I-A), (I-B) y (I-C).

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (II):



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

U es N o CR<sup>3</sup>;

V es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>21</sup>;

- 15 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>; R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;

- 20 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

- 25 cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S; cada R<sup>z</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,
- 30

heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y  
 en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> y cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup>  
 está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>24</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12  
 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> tomados juntos están  
 opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>34</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente  
 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-  
 C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros  
 o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales  
 seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>27</sup>, y cada uno  
 de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>,  
 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>37</sup>;

cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros  
 o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales  
 seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o  
 heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está  
 opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>;

R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y  
 heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  
 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>;

m es de 0 a 4;

n es de 0 a 4;

cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -  
 CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -  
 NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>,  
 heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;

cada R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12  
 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos  
 adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o  
 heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, o R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> tomados juntos, están opcionalmente  
 sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -  
 OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -  
 NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>27</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno  
 de dicho alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12  
 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo  
 que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; cada R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>37</sup> se seleccionan  
 independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -  
 OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SOR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -  
 NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y  
 heteroarilo de 5-12 miembros;

cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12  
 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos  
 adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o

heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

5 X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, halo, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup> o -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

10 en el que cada uno de dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros;

15 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OR<sup>14</sup>, -NR<sup>14</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>, en el que cada R<sup>14</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S, en el que cada uno de dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; y

Y es H, halo, -OH o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Las realizaciones descritas en el presente documento con la fórmula (I) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en la fórmula (II).

30 En los compuestos de fórmula (II), U es N o CR<sup>3</sup> y V es N o CR<sup>4</sup>, y U y V se seleccionan independientemente.

En realizaciones frecuentes de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo fenilo. Algunas veces, tales compuestos 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona se representan por la fórmula (II-A). En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

35 En otra realización de fórmula (II), U es N y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [4,3-c]-condensado. Algunas veces, tales compuestos 3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona se representan por la fórmula (II-B).

En otra realización de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es N, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [3,2-c]-condensado. Algunas veces, tales compuestos 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona se representan por la fórmula (II-C). En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

40 En realizaciones frecuentes de fórmula (II), m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente. En algunas realizaciones de fórmula (II), m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, m es 1 o 2 y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -OH y metilo.

45 En algunas realizaciones de fórmula (II), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>1</sup> es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir, preferentemente metilo o etilo. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, cloro o flúor. En realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es Cl. En otras realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es metilo.

50 En algunas realizaciones de fórmula (II), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo o -OH, preferentemente F o -OH. En otras de tales realizaciones, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -OR<sup>e</sup>, en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

55 En realizaciones específicas de fórmula (II), R<sup>2</sup> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi, cada uno de los cuales puede estar independientemente sustituido con 1 a 5 flúor o grupos OH, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-

butoxi. En una realización, R<sup>2</sup> es isopropoxi. En otra realización, R<sup>2</sup> es etoxi. En otra realización más, R<sup>2</sup> es sec-butoxi.

En otras realizaciones de fórmula (II), R<sup>2</sup> es fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, es decir, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es decir, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En realizaciones específicas, R<sup>2</sup> es 1,1-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-(trifluorometil)etoxi, 1,1,1-(trifluoropropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluoro-butoxi, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi, 1,1-difluoropropan-2-il)oxi o 2,2-difluoroetoxi. En una realización preferida de fórmula (II), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización de fórmula (II), R<sup>2</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En una realización preferida, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones de cada uno de los anteriores, cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente.

En otras realizaciones de fórmula (II), R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>22</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior.

En otras realizaciones de fórmula (II), R<sup>2</sup> es OR<sup>6</sup>, en el que R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup> y n es de 0 a 4. En tales compuestos, cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>22</sup>. Preferentemente, cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir. En realizaciones específicas, cada R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H o metilo. En las realizaciones anteriores, R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>, preferentemente 1 a 3 R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, n es 0 y R<sup>13</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, tal que -OR<sup>6</sup> comprende un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, respectivamente, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más R<sup>32</sup>, y preferentemente 1 a 3 R<sup>32</sup>. En otras realizaciones, n es 1 o 2 y R<sup>13</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>32</sup>, preferentemente 1 a 3 R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones cuando R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>, cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones de fórmula (II), R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halo. En realizaciones específicas R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F. En realizaciones preferidas, R<sup>3</sup> es H. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es F.

En una realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es H, halo o -CN. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es H. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl o Br. Aún en otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es -CN.

En otra realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>24</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>24</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>24</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales se define adicionalmente y se sustituye opcionalmente como se describe en la fórmula (I).

En otra realización de fórmula (II), R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>.

En una realización preferida de fórmula (II), R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en anillo pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, cada R<sup>34</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con -OH, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones específicas, cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente.

En una primera realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;  
 cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente; m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y  
 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En una segunda realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente; m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En una tercera realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es H o halo;  
 cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup> y -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o  
 cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;  
 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H.

En una cuarta realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es OR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>; n es 0 o 1;

R<sup>13</sup> es heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>; o

5 R<sup>13</sup> es heterociclilo de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>; o

R<sup>13</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>; o

R<sup>13</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>; o

R<sup>13</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

10 R<sup>4</sup> es H o halo;

cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup> y -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; o

cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

15 independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H.

20 En una quinta realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es OR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>13</sup>;

25 n es 0 o 1;

R<sup>13</sup> es heterociclilo de 3-12 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>32</sup>;

R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es H o halo;

30 cada R<sup>32</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

35 Y es H.

En una sexta realización preferida de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40 R<sup>3</sup> es H;

R<sup>4</sup> es H o halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;

45 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

50 Y es H.

En otra realización de fórmula (II), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;

55 cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;

R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;

60 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se

seleccionan independientemente;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H o F.

5

En otra realización de fórmula (II), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;

10 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;

cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;

15

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H o F.

20

En otra realización de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;

25 cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;

R<sup>3</sup> es H o F;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H o F.

30

En una realización más de fórmula (II), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;

35 R<sup>3</sup> es H o F;

cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;

40

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

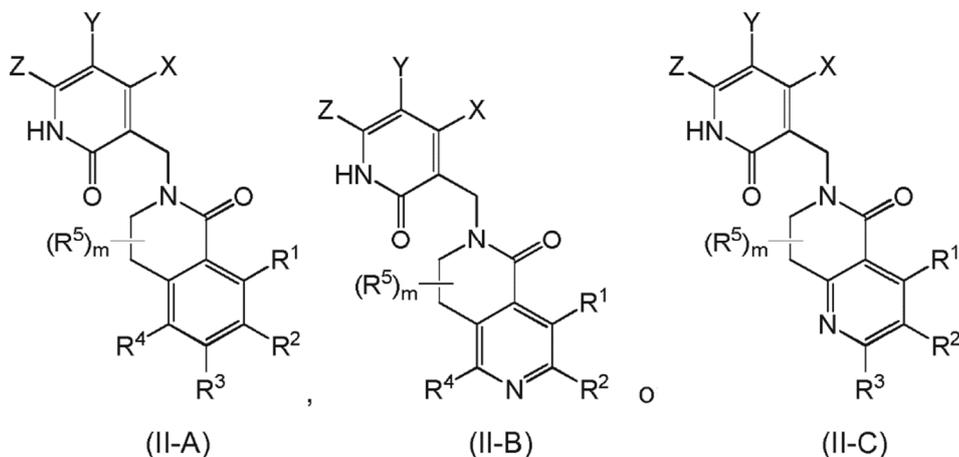
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H o F.

45 En algunas realizaciones particularmente preferidas de fórmula (II), los compuestos tienen una combinación de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las características preferidas en cada uno de los conjuntos de realizaciones preferidas descritas anteriormente.

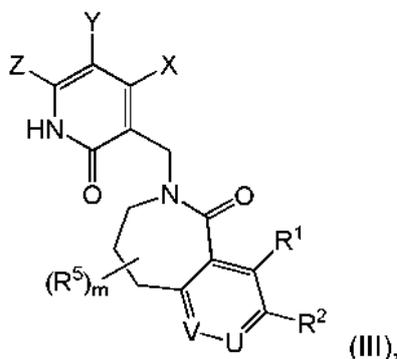
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (II-A), (II-B) o (II-C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (II) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en las fórmulas (II-A), (II-B) y (II-C). La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en el presente documento ("el compuesto de la invención").

En otro aspecto, se describe un compuesto de fórmula (III):



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, U, V, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (I) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en la fórmula (III).

En compuestos de fórmula (III), U es N o CR<sup>3</sup> y V es N o CR<sup>4</sup>, y U y V se seleccionan independientemente.

- 15 En realizaciones frecuentes de fórmula (III), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo fenilo. Algunas veces, tales compuestos 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-ona se representan por la fórmula (III-A). En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

- 20 En otra realización de fórmula (III), U es N y V es CR<sup>4</sup>, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [4,3-*c*]condensado. Algunas veces, tales compuestos 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*c*]azepin-5-ona se representan por la fórmula (III-B).

En otra realización de fórmula (III), U es CR<sup>3</sup> y V es N, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [3,2-*c*]condensado. Algunas veces, tales compuestos 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-5-ona se representan por la fórmula (III-C). En algunas de dichas realizaciones, R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

- 25 En realizaciones frecuentes de fórmula (III), m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente. En algunas realizaciones de fórmula (III), m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, m es 1 o 2 y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -OH y metilo.

- En algunas realizaciones de fórmula (III), R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>1</sup> es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>21</sup>. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir, preferentemente metilo o etilo. En realizaciones específicas, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, cloro o flúor. En realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es Cl. En otras realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es metilo.
- En algunas realizaciones de fórmula (III), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo o -OH, preferentemente F o -OH. En otras de tales realizaciones, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -OR<sup>e</sup>, en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En realizaciones específicas de fórmula (III), R<sup>2</sup> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi, cada uno de los cuales puede estar independientemente sustituido con 1 a 5 flúor o grupos OH, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. En una realización, R<sup>2</sup> es isopropoxi. En otra realización, R<sup>2</sup> es etoxi. En otra realización más, R<sup>2</sup> es sec-butoxi.
- En otras realizaciones de fórmula (III), R<sup>2</sup> es fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, es decir, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es decir, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En realizaciones específicas, R<sup>2</sup> es 1,1-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-(trifluorometil)etoxi, 1,1,1-(trifluoropropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluoro-butoxi, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi, 1,1-difluoropropan-2-il)oxi o 2,2-difluoroetoxi. En una realización preferida de fórmula (III), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En otra realización de fórmula (III), R<sup>2</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En una realización preferida, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, -R<sup>2</sup> es pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones de cada uno de los anteriores, cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- En otras realizaciones de fórmula (III), R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>22</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> en los que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior.
- En algunas realizaciones de fórmula (III), R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halo. En realizaciones específicas R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F. En realizaciones preferidas, R<sup>3</sup> es H. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es F.
- En una realización de fórmula (III), R<sup>4</sup> es H, halo o -CN. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es H. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl o Br. Aún en otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es -CN.
- En otra realización de fórmula (III), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>24</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>24</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>24</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales se define adicionalmente y se sustituye opcionalmente como se describe en la fórmula (I).
- En otra realización de fórmula (III), R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>.
- En una realización preferida de fórmula (III), R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en anillo pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>.
- En algunas realizaciones cuando R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, cada R<sup>34</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>,

5 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con -OH, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, y cada R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones específicas, cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización preferida de fórmulas (III), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

10 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>; cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 15 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;  
 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 20 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En una segunda realización preferida de fórmula (III), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

25 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 30 cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;  
 35 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

40 En una tercera realización preferida de fórmula (III), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;  
 45 cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
 R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;  
 50 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 55 Y es H o F.

En una cuarta realización preferida de fórmula (III), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;

R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;  
 cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;  
 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En una quinta realización preferida de fórmula (III), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

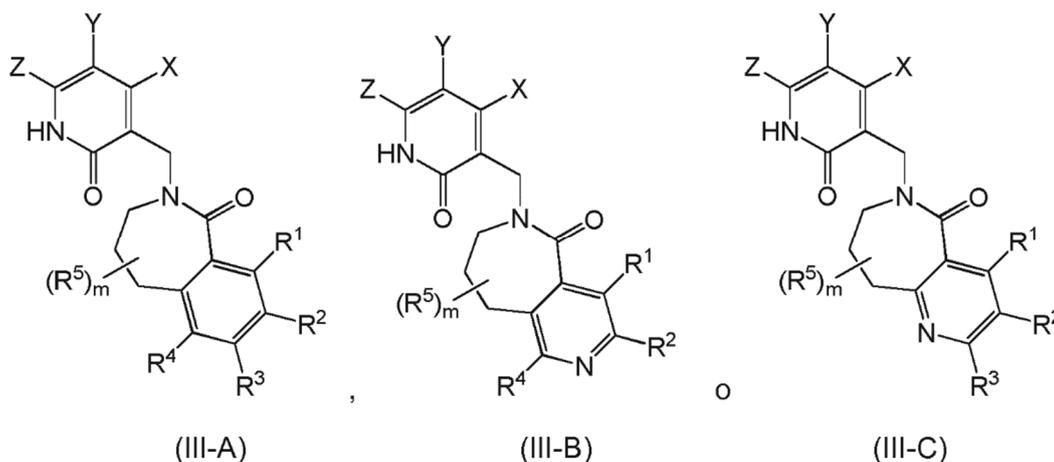
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;  
 cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En una sexta realización preferida de fórmulas (III), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
 R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
 R<sup>3</sup> es H o F;  
 cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;  
 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
 m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 Y es H o F.

En realizaciones particularmente preferidas de fórmula (III), los compuestos tienen una combinación de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las características preferidas en cada uno de los conjuntos descritos anteriormente.

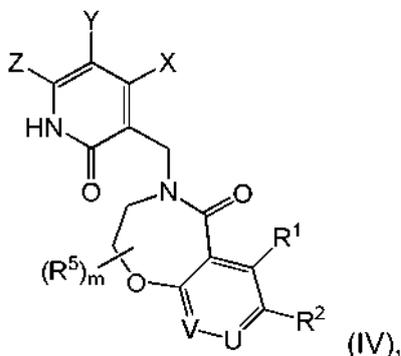
En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (III-A), (III-B) o (III-C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (III) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en las fórmulas (III-A), (III-B) y (III-C).

En un aspecto adicional, se describe un compuesto de fórmula (IV):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , U, V,  $R^5$ , m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (I) y combinaciones de los mismos, también son aplicables a los grupos correspondientes en la fórmula (IV).

En compuestos de fórmula (IV), U es N o  $CR^3$  y V es N o  $CR^4$ , y U y V se seleccionan independientemente.

- 10 En realizaciones frecuentes de fórmula (IV), U es  $CR^3$  y V es  $CR^4$ , tal que el anillo que contiene U y V es un anillo fenilo. Algunas veces, tales compuestos 3,4-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona se representan por la fórmula (IV-A). En algunas de dichas realizaciones,  $R^3$  es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

- 15 En otra realización de fórmula (IV), U es N y V es  $CR^4$ , tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [4,3-*c*]condensado. Algunas veces, tales compuestos 3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona se representan por la fórmula (IV-B).

En otra realización de fórmula (IV), U es  $CR^3$  y V es N, tal que el anillo que contiene U y V es un anillo de piridina [3,2-*c*]condensado. Algunas veces, tales compuestos 3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona se representan por la fórmula (IV-C). En algunas de dichas realizaciones,  $R^3$  es H o halo, preferentemente H o F y más preferentemente H.

- 20 En realizaciones frecuentes de fórmula (IV), m es 0 y  $R^5$  está ausente. En algunas realizaciones de fórmula (IV), m es 1 o 2, y cada  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo  $C_1$ - $C_4$ . En algunas realizaciones, m es 1 o 2 y  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en F, -OH y metilo.

- 25 En algunas realizaciones de fórmula (IV),  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  o halo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{21}$ . En algunas de dichas realizaciones,  $R^1$  es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$ , en el que dicho alquilo  $C_1$ - $C_4$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^{21}$ . En realizaciones específicas,  $R^1$  es alquilo  $C_1$ - $C_4$  sin sustituir, preferentemente metilo o etilo. En realizaciones específicas,  $R^1$  es metilo, etilo, cloro o flúor. En realizaciones preferidas,  $R^1$  es Cl. En otras realizaciones preferidas,  $R^1$  es metilo.

- 30 En algunas realizaciones de fórmula (IV),  $R^2$  es alcoxi  $C_1$ - $C_8$ , opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{22}$ . En otras realizaciones,  $R^2$  es alcoxi  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos  $R^{22}$ . En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^{22}$  se selecciona independientemente entre halo o -OH, preferentemente F o -OH. En otras de tales realizaciones, cada  $R^{22}$  se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -OR<sup>e</sup>, en el que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son independientemente H o alquilo  $C_1$ - $C_4$ .

- 35 En realizaciones específicas de fórmula (IV),  $R^2$  es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi, cada uno de los cuales puede estar independientemente sustituido con 1 a 5 flúor o grupos OH, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas realizaciones,  $R^2$  es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. En una realización,  $R^2$  es isopropoxi. En otra realización,  $R^2$  es etoxi. En otra realización más,  $R^2$  es sec-butoxi

- 40 En otras realizaciones de fórmula (IV),  $R^2$  es fluoroalcoxi  $C_1$ - $C_8$ , es decir, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_8$  sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En algunas de dichas realizaciones,  $R^2$  es fluoroalcoxi  $C_1$ - $C_4$ , es decir, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$  sustituido con 1 a 5 F, hasta la cantidad de átomos de hidrógeno. En realizaciones específicas,  $R^2$  es 1,1-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-(trifluorometil)etoxi, 1,1,1-(trifluoropropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluoro-butoxi, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi, 1,1-difluoropropan-2-il)oxi o 2,2-difluoroetoxi. En una realización

preferida de fórmula (IV), R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización de fórmula (IV), R<sup>2</sup> es heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En una realización preferida, R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>. En algunas realizaciones de cada uno de los anteriores, cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otras realizaciones de fórmula (IV), R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>22</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>22</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>22</sup> se selecciona independientemente entre halo, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -Or<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>f</sup> en los que R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se definen como en la fórmula (I) anterior.

En algunas realizaciones de fórmula (IV), R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halo. En realizaciones específicas R<sup>3</sup> es H o halo, preferentemente H o F. En realizaciones preferidas, R<sup>3</sup> es H. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es F.

En una realización de fórmula (IV), R<sup>4</sup> es H, halo o -CN. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es H. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es halo, preferentemente Cl o F. En otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es Cl o Br. Aún en otra de tales realizaciones, R<sup>4</sup> es -CN.

En otra realización de fórmula (IV), R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>24</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>24</sup>. En realizaciones específicas, cada R<sup>24</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OR<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales se define adicionalmente y se sustituye opcionalmente como se describe en la fórmula (I).

En otra realización de fórmula (IV), R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>.

En una realización preferida de fórmula (IV), R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>. En algunas de dichas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en anillo pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>.

En algunas realizaciones cuando R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros, cada R<sup>34</sup> es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con -OH, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo, y cada R<sup>e</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En realizaciones específicas, cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización preferida de fórmula (IV), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tiene una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>; cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;

R<sup>3</sup> es H o F;

R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;

cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o

heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
Y es H o F.

En una segunda realización preferida de fórmula (IV), U es CR<sup>3</sup> y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

- 5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
R<sup>3</sup> es H o F;  
R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;
- 10 cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;
- 15 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
Y es H o F.

20 En una tercera realización preferida de fórmula (IV), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

- R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>; cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;
- 25 cada R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;
- 30 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
Y es H o F.

35 En una cuarta realización preferida de fórmula (IV), U es N y V es CR<sup>4</sup> y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

- R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;  
R<sup>4</sup> es H, halo o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que dicho heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>34</sup>;
- 40 cada R<sup>32</sup> y R<sup>34</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;
- 45 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
Y es H o F.

50 En una quinta realización preferida de fórmula (IV), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

- R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;  
R<sup>2</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>22</sup>;  
cada R<sup>22</sup> es independientemente halo o -OH;  
R<sup>3</sup> es H o F;
- 55 m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o  
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
Y es H o F.

En una sexta realización preferida de fórmulas (IV), U es CR<sup>3</sup> y V es N y los compuestos tienen una combinación de dos o más de las siguientes características preferidas:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

R<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>32</sup>;

R<sup>3</sup> es H o F;

cada R<sup>32</sup> es independientemente -Cl, -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilo, heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterociclilo de 4-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se seleccionan independientemente;

m es 0 y R<sup>5</sup> está ausente; o

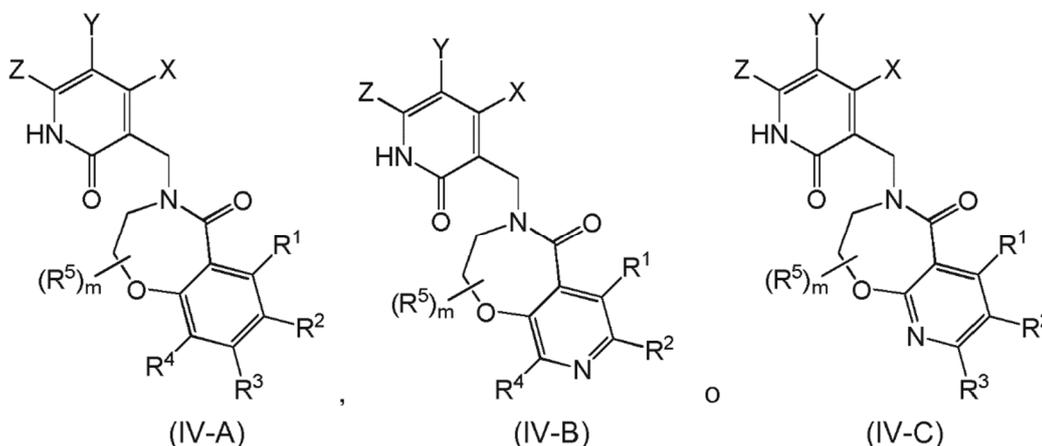
m es 1 o 2, y cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X y Z son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Y es H o F.

En algunas realizaciones particularmente preferidas de fórmula (IV), los compuestos tienen una combinación de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez de las características preferidas en cada uno de los conjuntos descritos anteriormente.

En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV-A), (IV-B) o (IV-C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, X, Y y Z se definen como en la fórmula (I).

Las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula (IV) y combinaciones de las mismas, también son aplicables a los grupos correspondientes en las fórmulas (IV-A), (IV-B) y (IV-C).

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos de los compuestos descritos en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un sujeto.

En otro aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico anticancerígeno o un agente paliativo adicional. En algunas de tales realizaciones, el al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anticancerígeno tal como se describe a continuación. En algunas de tales realizaciones, la combinación proporciona un efecto anticancerígeno aditivo, más que aditivo o sinérgico. En algunas de tales realizaciones, el uno o más agente terapéutico anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal y agentes antiproliferativos.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto comprende la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de agente antitumoral, cuyas cantidades en conjunto son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer. En algunas realizaciones, los procedimientos proporcionados dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición de la proliferación de células cancerosas; (2) inhibición de la invasión de células cancerosas; (3) inducción de apoptosis de células cancerosas; (4) inhibición de la metástasis de células cancerosas; o (5) inhibición de la angiogénesis.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2 en un sujeto que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno.

En realizaciones preferidas de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el sujeto es un mamífero, en particular un ser humano.

Salvo que se indique lo contrario, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a las sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos, y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales de adición de base de los compuestos de una de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original. La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

Por ejemplo, los compuestos de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y entonces simplemente convertir este último de nuevo en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la presente invención pueden prepararse tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tales como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitar a partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butina-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexina-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetato, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirofosfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teocilato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y

arginina, amoniaco, amina primaria, secundaria y terciaria y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

5 Los compuestos de la invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

10 Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y particularmente, las sales sódicas y potásicas. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos en el presente documento. Estas sales pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Estas sales también pueden prepararse tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después luego evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que anteriormente. En cada caso, preferentemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la integridad de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

20 Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina solubles en agua o amonio tales como N-metilglucamina-(me glumina), y el alcanolamónio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

30 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención son conocidos por los expertos en la materia.

35 Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención se puede preparar fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

40 Los expertos en la materia entenderán que los compuestos de la invención en forma de base libre que tienen una funcionalidad básica se pueden convertir en las sales de adición de ácido tratando con un exceso estequiométrico del ácido apropiado. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden reconvertirse a la base libre correspondiente tratando con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tales como carbonato potásico o hidróxido sódico, típicamente en presencia de disolvente acuoso y a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 100 °C. La forma de base libre puede aislarse por medios convencionales, tal como extracción con un disolvente orgánico. Además, las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden intercambiarse aprovechando las solubilidades diferenciales de las sales, volatilidades o acidez de los ácidos o tratando con la resina de intercambio iónico apropiadamente cargada. Por ejemplo, el intercambio puede verse afectado por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un ligero exceso estequiométrico de un ácido de un pK menor que el componente ácido de la sal de partida. Esta conversión se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y el punto de ebullición del disolvente que se usa como medio para el procedimiento. Son posibles intercambios similares con sales de adición de base, típicamente a través de la mediación de la forma de base libre.

50 Los compuestos de la invención pueden presentarse tanto en formas no solvatadas como solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será lo habitual. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

También se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto 1975).

Determinados derivados de compuestos descritos en el presente documento que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos descritos con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como 'prorrestos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos incluyen:

- (i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- (ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alcanoloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y
- (iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH<sub>2</sub> o -NHR en el que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos con un grupo metabólicamente lábil adecuado, tal como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, determinados compuestos pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros de los compuestos.

También se describen metabolitos de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento, es decir, compuestos formados *in vivo* con la administración del fármaco.

Los compuestos de las fórmulas proporcionadas en el presente documento pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento usando una línea sólida (-), una cuña continua (▬) o una cuña discontinua (⋯⋯⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) a ese átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña tanto continua como discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir solamente el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, salvo que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los compuestos de la invención que tienen centros quirales pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros.

Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas en el presente documento pueden incluir isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos, tales como, enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, isómeros conformacionales, y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo; y mezclas de los mismos (tales como racematos y parejas diastereoisoméricas). También están incluidas las sales de adición de ácido o las sales de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) anteriormente citado, en el que se produce una forma de cristal homogéneo que contiene ambos enantiómeros en cantidades de equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que las dos formas del cristal se producen en cantidades equimolares, que comprende cada una de ellas un único enantiómero.

Los compuestos de la invención pueden exhibir los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Por ejemplo, los

5 compuestos pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de una configuración tautomérica en disolución. En forma sólida, predomina usualmente un tautómero. Incluso aunque solamente se describe un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas proporcionadas.

10 Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita, o se ralentiza en gran medida, la rotación de un solo enlace en la molécula, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos. La interconversión de atropisómeros es lo suficientemente lenta para permitir la separación y el aislamiento en condiciones predeterminadas. La barrera de energía para la racemización térmica puede determinarse por el obstáculo estérico a la rotación libre de uno o más enlaces que forman un eje quiral.

15 Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquénico, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

20 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto en la materia.

25 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contienen isopropanol del 0 al 50 %, típicamente de 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

30 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), la divulgación que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

"Enantioméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un único enantiómero y que se describe en términos de exceso enantiomérico (e.e.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99 %. De forma análoga, "diastereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un diastereómero y que se describe en términos de exceso diastereomérico (e.d.). Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 90 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 95 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 98 %, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 99 %.

50 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en una de las fórmulas proporcionadas, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea.

55 Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Algunos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  se incorporan, son útiles en los ensayos de distribución de

5 fármacos y/o sustratos en tejidos. Tritiados, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse, generalmente, llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

10 Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tampones sólidos, polvos o películas por procedimientos, tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por aerosol o secado evaporativo. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

### **Procedimientos y usos terapéuticos**

15 La invención proporciona adicionalmente procedimientos y usos terapéuticos que comprenden administrar los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades en conjunto son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo. En algunas de tales realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de un crecimiento celular anómalo.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación celular.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la invasividad de las células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la invasividad celular.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inducir apoptosis en las células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inducir apoptosis.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inducir apoptosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma basocelular, meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, 50 cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

55 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para la forma mutante de la EZH2, de manera que la trimetilación de H3K27, que se asocia con determinados cánceres, se inhibe. Los procedimientos y usos

proporcionados en el presente documento se pueden usar para tratar cánceres que incluyen el linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

5 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de cánceres, que incluyen, por ejemplo, tumores tales como carcinomas y sarcomas de cerebro, mama, de cuello uterino, colorrectal, de endometrio, de esófago, gástrico/de estómago, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, de ovario, de próstata, testicular y de tiroides.

10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquella cantidad de un compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir en cierta medida (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) el crecimiento tumoral o la invasión tumoral, y/o (4) aliviar en cierta medida (o, preferentemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un sujeto humano o animal. En determinadas realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

15 El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, significa anular, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente con anterioridad. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

20 Las expresiones "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de manera intercambiable en la presente solicitud.

25 "Crecimiento celular anómalo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). El crecimiento celular anómalo puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que presentan una elevada expresión de EZH2; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que EZH2 se sobreexpresa; (3) tumores que proliferan mediante la activación anómala de EZH2; y (4) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se da la activación anómala de EZH2.

30 Tal como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento maligno y/o invasivo o tumor provocado por un crecimiento celular anómalo. Tal como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a tumores sólidos denominados por el tipo de células que los forman, cáncer de sangre, de médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero sin limitación, sarcomas y carcinomas. Los ejemplos de cánceres de la sangre incluyen, pero sin limitación, leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye pero no se limita a un cáncer primario que se origina en un sitio específico en el cuerpo, un cáncer metastásico que se ha extendido desde el lugar en el que comenzó a otras partes del cuerpo, una recaída a partir del cáncer primario original tras la remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes previos de cáncer de diferente tipo al último. Los compuestos de la invención inhiben la EZH2 y, por lo tanto, se adaptan todos al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, de cáncer) o agentes antitumorales (por ejemplo, efecto frente a tumores sólidos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de la invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una variedad de trastornos hiperproliferativos humanos que incluyen tanto el crecimiento celular anómalo maligno como el benigno.

Los compuestos, las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento de cánceres que incluyen pero no se limitan a cánceres:

45 del sistema circulatorio, por ejemplo, corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma], mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado al tumor;

50 del tracto respiratorio, por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmón tales como carcinoma pulmonar microcítico (SCLC), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma broncogénico (de células escamosas, microcítico indiferenciado, no microcítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (de los bronquiolos), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

55 del sistema gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma);

del tracto urogenital, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y/o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma),

próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);

5 del hígado, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenocarcinoma hepatocelular, hemangioma, tumores del páncreas endocrino (tales como feocromocitoma, insulinooma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo, insulinooma y glucagonoma);

del hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (reticulosarcoma), mieloma múltiple, cordoma de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma,

10 condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;

del sistema nervioso, por ejemplo, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, cáncer craneal (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer cerebral (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);

15 del sistema reproductor, por ejemplo, ginecológico, útero (carcinoma de endometrio), cuello de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia pretumoral de cuello de útero), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma) y otras zonas asociadas con los órganos genitales femeninos; placenta, pene, próstata, testículo y otras zonas asociadas con los órganos genitales masculinos;

20 del sistema hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, trastorno mieloproliferativo, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno];

cavidad oral, por ejemplo, labio, lengua, encía, suelo de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivares, amígdala, orofaringe, nasofaringe, senos piriformes, hipofaringe y otros sitios en el labio, en la cavidad oral y en la faringe;

30 de la piel, por ejemplo, melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides; de glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y

de otros tejidos, incluyendo el tejido conectivo y el tejido blando, el retroperitoneo y el peritoneo, el ojo, melanoma intraocular y anejos, mama, cabeza y/o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria y no especificada de los nódulos linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasia maligna secundaria de otras zonas.

Más específicamente, los ejemplos de "cáncer" cuando se usa en el presente documento en conexión con la presente invención incluye el cáncer seleccionado de cáncer pulmonar (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Aún más específicamente, los ejemplos de "cáncer" cuando se usa en el presente documento en conexión con la presente invención incluye el cáncer seleccionado de cáncer pulmonar (NSCLC y SCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, tumores de la región anal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización de la presente invención, las afecciones no cancerosas incluyen afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH).

50 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación celular, que comprende poner a las células en contacto con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de las células.

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para inducir apoptosis celular, que comprenden poner en contacto a las células con un compuesto descrito en el presente documento en una cantidad eficaz para inducir apoptosis de las células.

"Poner en contacto" se refiere a poner un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la invención y una célula que expresa EZH2 juntos, de tal manera que el compuesto pueda afectar a la actividad de EZH2, bien directa o indirectamente. La puesta en contacto se puede realizar *in vitro* (es decir, en un ambiente artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o en un medio de cultivo) o *in vivo* (es decir, en un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, una rata o un conejo).

En algunas realizaciones, las células son de una línea celular, tal como una línea de células cancerosas. En otras realizaciones, las células están en un tejido o tumor, y el tejido o tumor puede estar en un sujeto, incluyendo un ser humano.

#### Formas de dosificación y regímenes

5 La administración de los compuestos de la invención se puede efectuar por cualquier procedimiento que posibilite la entrega de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

10 Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis tal como se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéuticamente aceptable. La especificación de las formas de dosificación unitarias de la invención viene dictaminada por y dependen directamente de (a) las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica para componer tal principio activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

20 Por lo tanto, el experto en la materia apreciará, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajusta de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerada se puede establecer fácilmente, y también se puede determinar la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, como también se pueden determinar los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque determinadas dosis y regímenes de administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos de ningún modo limitan la dosis y el régimen de administración que se puede proporcionar a un paciente en la práctica de la presente invención.

30 Cabe destacar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deberían ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en el presente documento son solo ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar en función de parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el aumento gradual de dosis intra-paciente según determine el experto. La determinación de dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico son bien conocidas en la técnica pertinente y el experto entendería que están abarcadas una vez se proporcionen las enseñanzas desveladas en el presente documento.

40 La cantidad administrada del compuesto de la invención dependerá del sujeto que se está tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin que causen ningún efecto secundario perjudicial, asegurándose de que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

#### 50 Formulaciones y vías de administración

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca una irritación significativa para un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

55 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. La elección del vehículo y/o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes inertes, agua y diversos disolventes orgánicos

- (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. De manera adicional, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina de carga blanda y dura. Los ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en la misma se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.
- La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para su administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución o suspensión, para su inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para su administración tópica como una pomada o crema o para su administración rectal como un supositorio.
- Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.
- La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Pharmaceutical Sciences', de Remington, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995) cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la cual, el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.
- Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo las rellenas de líquido), gomas de mascar, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo las mucoadhesivas), óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.
- Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden usar como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.
- Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución y rápida disgregación tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001), cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.
- Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede suponer desde un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente, desde un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante supondrá desde el 1 % en peso hasta el 25 % en peso, preferentemente, desde el 5 % en peso hasta el 20 % en peso de la forma de dosificación.
- Los aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos típicamente están en cantidad del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los emolientes, del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

5 Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

10 Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

15 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % en peso de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinantes, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyentes, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregantes, y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricantes.

Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o fundidas, fundirse en estado fundido o extrudirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; o encapsulada.

20 La formulación de comprimidos se trata en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

25 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

30 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las divulgaciones de esas referencias se incorporan en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

#### Administración parenteral

35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

40 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

45 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

50 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semisólido, o un líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de PGLA.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, aderezos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes,

esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades.

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, un atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, la bomba, el pulverizador, el atomizador o el nebulizador contiene una solución o suspensión de compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido olígláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o de HPMC), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a estas formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de los inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria global se puede administrar en una única dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario.

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o

vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más comúnmente usados para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las publicaciones de PCT n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

## **Dosificación**

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se está tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz típicamente está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, sería una cantidad de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferentemente, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden usar dosis aún mayores sin que causen ningún efecto secundario perjudicial, con tales dosis mayores típicamente divididas en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

## **Kit de partes**

En la medida en que se pueda desear administrar una combinación de principios activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden combinar de manera conveniente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el pack de ampollas usado para el empaquetado de los comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit típicamente incluye instrucciones para la administración y puede estar provisto de una memoria de ayuda.

## **Terapia de combinación**

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto la invención junto con al menos un agente farmacéutico o médico adicional (por ejemplo, un agente anticancerígeno), bien de manera secuencial o de manera simultánea.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes anticancerígenos adicionales que se describen a continuación. Cuando se usa una terapia de combinación, los uno o más agentes anticancerígenos adicionales se pueden administrar de manera secuencial o simultánea con el compuesto de la invención. En una realización, el agente anticancerígeno adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticancerígeno adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticancerígeno adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) de manera simultánea con la administración del compuesto de la invención.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, tal como se define anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiangiogénesis e inhibidores de la transducción de la señal y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que las cantidades del principio activo y la combinación de agentes anticancerígenos cuando se toman en conjunto es terapéuticamente eficaz para tratar dicho crecimiento celular anómalo.

En una realización de la presente invención, el agente anticancerígeno usado junto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un agente antiangiogénesis (por ejemplo, un agente que detiene en los tumores el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos). Los ejemplos de agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, los inhibidores de VEGF, los inhibidores de VEGFR, los inhibidores de TIE-2, los inhibidores de PDGFR, los inhibidores de angiopoietina, los inhibidores de PKC $\beta$ , los inhibidores de COX-2 (ciclooxygenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), los inhibidores de MMP-2 (metaloproteínasa de matriz 2), y los inhibidores de MMP-9 (metaloproteínasa de la matriz 9).

Los agentes antiangiogénesis preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer), y AG 13958 (Pfizer).

Los agentes antiangiogénesis adicionales incluyen vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodio (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdato (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), trampa de VEGF (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) y CP-868,596 (Pfizer).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko).

Otros ejemplos de agentes antiangiogénesis que se pueden usar junto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Farmacia) y etoricoxib (Arcoxia™).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™), cetoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™), Naprosyn™, diclofenaco (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindaco (Clinoril™), tolmetina (Tolectin™), etodolaco (Lodine™), ceterolaco (Toradol™) y oxaprozina (Daypro™).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™), y PCK 3145 (Procyon).

Otros agentes antiangiogénesis incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatin™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) y ácido zoledrónico (Zometa™).

En otra realización, el agente anticancerígeno es un denominado inhibidor de la transducción de la señal (por ejemplo, inhibición de los medios por los cuales las moléculas reguladoras que rigen los procesos fundamentales de crecimiento celular, diferenciación y supervivencia comunicados dentro de la célula). Los inhibidores de transducción de la señal incluyen pequeñas moléculas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de la señal incluyen por ejemplo inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de la señal incluyen, por ejemplo, inhibidores de farnesil proteína transferasa, inhibidor de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, los inhibidores de IGF1R, MEK, los inhibidores de c-Kit, los inhibidores de FLT-3, los inhibidores de K-Ras, los inhibidores de cinasa PI3, los inhibidores de JAK, los inhibidores de STAT, los inhibidores de Raf cinasa, los inhibidores de Akt, el inhibidor de mTOR, los inhibidores de cinasa P70S6, los inhibidores de la vía WNT y los denominados inhibidores de cinasa multidirigidos.

Los inhibidores de transducción de señal preferidos incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™) y D325901 (Pfizer).

Los ejemplos adicionales de inhibidores de transducción de la señal que se pueden usar junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) y Cervene™ (TP 38).

Otros ejemplos de inhibidor de transducción de la señal incluyen PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib

(CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tykerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vacuna del cáncer E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tykerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569) y pertuzumab (Omnitarg™).

- 5 Otros ejemplos de inhibidores de transducción de la señal incluyen ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex).

De manera adicional, otros inhibidores de transducción de la señal incluyen XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (universidad de Georgetown) y GI-4000 (Globelimmune).

- 10 Otros inhibidores de transducción de la señal incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) y AG 024322 (Pfizer).

- 15 La presente invención contempla el uso de compuestos de la invención junto con agentes antineoplásicos clásicos. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen pero no se limitan a moduladores hormonales tales como agentes terapéuticos hormonales, antihormonales, agonistas de andrógenos, antagonistas de andrógenos y antiestrógenos, inhibidores de acetilasa (HDAC), agentes de silenciamiento de genes o agentes de activación de genes, ribonucleasas, proteosómicos, inhibidores de la topoisomerasa I, derivados de camptotecina, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), inhibidores de microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino, agentes terapéuticos de genes, oligonucleótidos antisentido, agentes de selección de dianas vasculares (VTA) y estatinas

- 20 Los ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno u otros agentes más incluyen, aunque sin limitación, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestinas tales como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM; tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, tesmilifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi)), reguladores negativos selectivos del receptor de estrógenos (SERD; tales como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también comúnmente denominada hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH]) agonistas tales como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamida (Casodex), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, *Serenoa repens*, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida, tamoxifeno, exemestano, anastrozol, fadrozol, formestano, letrozol y combinaciones de los mismos.

- 35 Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados junto con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, pivaloiloximetil butirato y PXD-101; Onconasa (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (Bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecán, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecán, edotecarina, exatecano (Daiichi), gimatecano, 10-hidroxicamptotecina, irinotecano HCl (Camptosar), lurtotecano, Oratecina (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecano, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecano, SN-38, edotecarina, topotecano, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarrubicina, galarubicina, hidroxycarbamida, nemorrubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarrubicina, pixantrona, procarbazona, rebecamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxana), N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, busulfan, carboquona, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxatrina, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes de coordinación de platino tales como cisplatino, Paraplatino (Carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatina (oxaliplatino, Sanofi), estreptozocina, satraplatino y combinaciones de los mismos.

- 50 La invención también contempla el uso de los compuestos de la invención junto con inhibidores de dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (trimetresato glucuronato)), antagonistas de purina (tales como 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tales como 5-fluorouracil (5-FLU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), citosina arabinósido, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal e incluyendo la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (incluyendo las formas de ocfosfato, fosfato estearato, liberación sostenida y liposomas), encitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilcitudina) y otros antimetabolitos tales como eflornitina, hidroxurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto

de la invención, opcionalmente con uno u otros agentes más incluyen, aunque sin limitación, Abraxano (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulina (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarcinostatina (Zinostatina), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbina), docetaxel (taxotere), ortataxel, paclitaxel (incluyendo Taxoprexina un conjugado de DHA/paclitaxel),  
 5 cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatino), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatino), Taxotere alitretinoina, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandrónico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (terapia de radiación Efaproxyn™), bexaroteno (Targretin™), Tasmilifeno (DPPE - mejora la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira), Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafina gadolínica (Xcytrin™) Cotara™ (mAb) y NBI-3001 (Protox Therapeutics),  
 10 poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno u otros agentes más incluyen, aunque sin limitación, Advexina (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027,  
 15 Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol, Novartis), Cerivastatina (Baycol, Bayer), Rosuvastatina (Crestor, AstraZeneca), Lovostatina, Niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento de  
 20 cáncer de mama en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos (preferentemente de uno a tres) seleccionados del grupo que consiste en trastuzumab, tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol y anastrozol.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer colorrectal en un mamífero,  
 25 tal como un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, administrando una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos (preferentemente de uno a tres). Los ejemplos de agentes anticancerígenos particulares incluyen aquellos usados típicamente en quimioterapia adyuvante, tales como FOLFOX, una combinación de 5-fluorouracil (5-FU) o capecitabina (Xeloda), leucovorina y oxaliplatino (Eloxatino). Los ejemplos adicionales de agentes anticancerígenos particulares incluyen aquellos usados típicamente  
 30 en quimioterapia para enfermedad metastásica, tales como FOLFOX o FOLFOX en combinación con bevacizumab (Avastin); y FOLFIRI, una combinación de 5-FU o capecitabina, leucovorina e irinotecán (Camptosar). Los ejemplos adicionales incluyen 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidina (plitidepsina, Aplidina), Aroplatino, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilo Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastina), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab  
 35 mertansine, capecitabina (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabina (Clofarex), CMD-193, combretastatina, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabina (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarina, EMD-273066, enzastaurina (LY-317615) epotilona B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopiridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilona, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregirin), Mitomicina, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011,  
 40 NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatino (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Regin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, SN-38 liposoma, estibogluconato de sodio (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdato, talomida, TLK-286 (Telcyta), topotecán (Hicamtina), trabectedina (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza),  
 45 WX-UK1 y ZYC300, en los que las cantidades del principio activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación son eficaces en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Otra realización de la presente invención de interés particular se refiere a un procedimiento para el tratamiento de  
 50 carcinoma de células renales en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos (preferentemente de uno a tres) seleccionados del grupo que consiste en axitinib (AG 13736), capecitabina (Xeloda), interferón alfa, interleucina 2, bevacizumab (Avastina), gemcitabina (gemzar), talidomida, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del principio activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de  
 combinación es eficaz en el tratamiento de carcinoma de células renales.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento de  
 55 melanoma en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos (preferentemente de uno a tres) seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interleucina 2, temozolomida (Temodar), docetaxel (taxotere), paclitaxel, Dacarbazina (DTIC), carmustina (también conocido como BCNU), Cisplatino,  
 60 vinblastina, tamoxifeno, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastina), talidomida, sorafenib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG- 7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del principio activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación es eficaz en el tratamiento

de melanoma.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento de cáncer de pulmón en un ser humano en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más agentes anticancerígenos (preferentemente de uno a tres) seleccionados del grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastina), gemcitabina (gemzar), docetaxel (taxotere), paclitaxel, premetrexed disódico (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbina, Irinotecán, Etopósido, Vinblastina, sunitinib (Sutent™) y Paraplatino (carboplatino), en los que las cantidades del principio activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación es eficaz en el tratamiento de cáncer de pulmón.

## 10 **Procedimientos sintéticos**

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los procedimientos ejemplares proporcionados en el presente documento y las modificaciones de los mismos conocidos por los expertos en la materia. Se ha demostrado una variedad de rutas para la formación de diversos compuestos de lactama fusionados. Una ruta general para la preparación de compuestos de la invención implica la expansión del anillo de un anillo oxima de 5 miembros para proporcionar el anillo lactama de 6 miembros a través de una redistribución de Beckman (Procedimiento A). De forma análoga, un anillo de oxima de seis miembros podría someterse a la expansión del anillo para proporcionar un anillo de lactama de 7 miembros. La funcionalidad adicional en el precursor de lactama puede modificarse mediante manipulaciones de grupos funcionales convencionales, tales como las etapas de protección/desprotección, alquilación, acilación, activación o acoplamiento. Como alternativa, la sustitución deseada podría instalarse en el anillo aromático fusionado a la lactama antes de la expansión del anillo (por ejemplo, Procedimiento C). Independientemente del orden de los pasos, el resto de piridinona se puede instalar por alquilación del átomo de nitrógeno de la lactama en condiciones estándar. En algunas realizaciones, puede ser deseable modificar los sustituyentes en el anillo aromático condensado después de la instalación de la piridinona (por ejemplo, los Procedimientos B y D).

Una ruta alternativa para la preparación de los materiales de partida de lactama fusionados implica la redistribución de los N-óxidos de quinolina o isoquinolina a las correspondientes lactamas insaturadas (por ejemplo, Procedimientos E y I). La reducción, por ejemplo, por hidrogenación, proporciona la lactama saturada, que puede modificarse para instalar el resto de piridinona y la funcionalidad deseada en el anillo aromático condensado como anteriormente. En algunos casos, es deseable instalar un grupo funcional reactivo, tal como un haluro de arilo o triflato en el anillo aromático condensado. Tales grupos pueden usarse como identificadores de grupos funcionales en diversas reacciones de acoplamiento para instalar grupos sustituyentes adicionales.

Por ejemplo, en el Procedimiento F, la reorganización de Curtius de un intermedio de azida de acilo instala una funcionalidad amino protegida por Boc. Tal grupo podría usarse en reacciones de acoplamiento, por ejemplo, con compuestos de carbonilo activados para productos acilados. El grupo aril amino desprotegido también se puede convertir a una variedad de otros grupos funcionales a través de la intermediación de un ion aril diazonio. Por ejemplo, la formación del ion diazonio usando  $\text{NaNO}_2$  en presencia de  $\text{CuBr}$  da como resultado un intermediario de arilbromuro (Procedimiento F). La reacción de tal ion diazonio con otras sales de cobre, por ejemplo,  $\text{CuCl}$  o  $\text{CuCN}$ , se esperaría que proporcionara los sustituyentes cloro o ciano, respectivamente. Los iones de diazonio también se pueden convertir en yoduros o fluoruros por reacción con  $\text{KI}$  o  $\text{HBF}_4$ , o a fenoles por reacción con  $\text{H}_2\text{O}$  y un ácido fuerte, tal como  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a temperatura elevada. En otros procedimientos, un haluro de arilo puede instalarse usando condiciones de halogenación conocidas. En el Procedimiento L, un bromuro de arilo se instala por reacción de un intermedio fenólico con NBS. Dependiendo de los otros grupos funcionales presentes, las halogenaciones aromáticas podrían efectuarse utilizando diversas fuentes halógenas electrófilas (por ejemplo,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ , NBS, NIS, NCS) o a través de halogenaciones de Friedel-Crafts, etc.

Los intermedios de haluro de arilo se pueden utilizar para el acoplamiento cruzado usando una variedad de reacciones mediadas por metales. Como se muestra en los Procedimientos F y P, el acoplamiento de Suzuki con ácidos aril borónicos o ésteres aril borónicos puede usarse para formar enlaces arilo-arilo. De forma análoga, el bromuro de arilo podría usarse en una variedad de otras reacciones de acoplamiento cruzado, tales como reacciones de Stille o Sonigashara. En algunos casos, un haluro de arilo puede incorporarse en los materiales de partida originales (por ejemplo, el Procedimiento I) y puede usarse en reacciones similares.

Otros grupos funcionales reactivos en el anillo de arilo condensado pueden modificarse mediante transformaciones de grupos funcionales estándar. Por ejemplo, un sustituyente éster se puede hidrolizar y acoplar con aminas, como se muestra en el Procedimiento G. Como alternativa, el éster o ácidos podrían reducirse a alcoholes, o convertirse en cetonas o aldehídos. Tales grupos podrían sufrir modificaciones adicionales. Por ejemplo, los intermedios de alcohol podrían alquilarse para proporcionar grupos alcanoxi o benciloxi. Los alcoholes también pueden convertirse en grupos salientes (por ejemplo, mesilato, tosilato, haluro) que puede ser desplazado por nucleófilos, tales como aminas, tioles, alcóxidos, fenóxidos y similares, o sometidos a Mitsunobu u otras reacciones, ampliando en gran medida la diversidad de grupos que se pueden instalar. De forma análoga, las cetonas o los aldehídos pueden someterse a reacciones de adición nucleofílicas, alquilaciones reductivas y similares.

Se proporcionan rutas adicionales para la formación de lactamas fusionadas en los Procedimientos H y J. En cada

caso, un grupo alquilamino enmascarado de una longitud apropiada se instala en el átomo de carbono en posición orto respecto a un éster de carboxilato en un anillo de arilo. La desprotección de los grupos amina y éster permite que ocurra la ciclación intramolecular para proporcionar la lactama fusionada. De forma análoga, en el Procedimiento U, se forma un anillo lactama de cinco miembros por N-alkilación de un éster 2-(bromometil)-benzoato con una piridin-2(1H)-ona adecuada sustituida con aminometilo seguida de lactamización. E el Procedimiento V, el anillo de lactama se genera por reducción de un éster de 2-cianometil-benzoato para proporcionar un éster de 2-aminometil-benzoato, que también sufre lactamización.

Se proporciona una variedad de rutas sintéticas para la preparación de compuestos de benzoxazepina, incluyendo, por ejemplo, la formación de enlaces carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno en el Procedimiento K, se usa una ciclación intramolecular de Mitsunobu para formar el anillo de oxazepina mediante la instalación de un enlace entre un oxígeno fenólico y un alcohol activado del grupo saliente. En los Procedimientos L y M, el enlace amida de lactama se forma por reacción de una amina derivatizada con un ácido benzoico activado. En los Procedimientos N y Q, el anillo de oxazepina se forma por ciclación catalizada por una base de un intermedio de N-hidroxietyl fluorobenzamida. El Procedimiento O proporciona aún otra ruta que implica la lactamización catalizada por ácido de Lewis de una amina secundaria sobre el benzoato. En el Procedimiento R, el anillo de oxazepina está formado por lactamización catalizada por base de un aromático sustituido con 2-aminoetoxi que porta un orto carboxilato. Tales compuestos pueden funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, por acoplamiento de Suzuki (Procedimiento P) o análogamente a las manipulaciones del grupo funcional ya descritas en el presente documento.

En algunos procedimientos, un intermedio de lactama adecuado puede estar fácilmente disponible, y puede modificarse para instalar los grupos sustituyentes apropiados (por ejemplo, los Procedimientos S, T y W). En particular, el átomo de nitrógeno de una lactama puede modificarse por N-alkilación con una piridin-2(1 H)-ona adecuadamente protegida, tales como 2-benciloxi-3-clorometil-4,6-dimetil-piridina, que puede desprotegerse para proporcionar la piridin-2(1H)-ona sustituida.

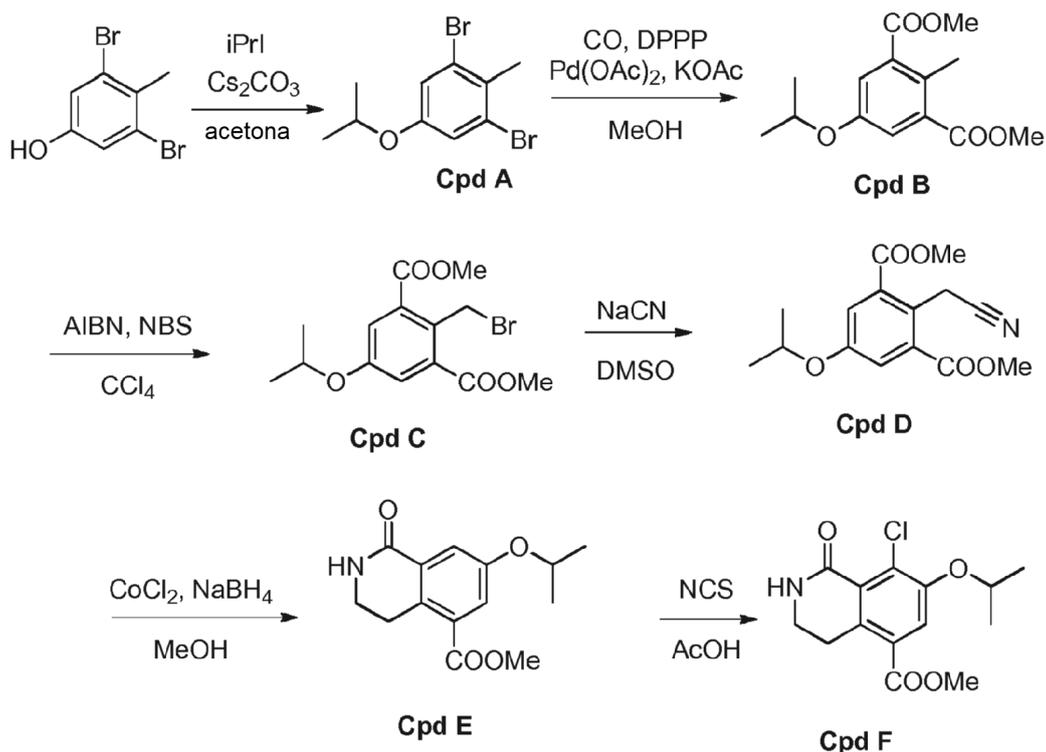
Estos y otros procedimientos se ejemplifican en la preparación de los ejemplos proporcionados en el presente documento. Los expertos en la materia entenderán que la selección de materiales de partida y el orden particular de las etapas, incluyendo, por ejemplo, formación del anillo de lactama, instalación o manipulación de diversos grupos sustituyentes en la lactama fusionada o sus precursores, e instalación del resto de piridinona, puede variarse mediante la selección de una estrategia sintética adecuada.

Se proporcionan ejemplos sintéticos a través de los Ejemplos y en las Tablas 1 y 2 a continuación. Los valores EZH2 Cl<sub>50</sub> (µM) para WT EZH2 y Mutante Y641N EZH2 se proporcionan en la Tabla 3 para compuestos ejemplares de la invención.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de todos los Ejemplos: "Ac" significa acetilo, "AcO" o "OAc" significa acetoxi, "Ac<sub>2</sub>O" significa anhídrido acético, "ACN" o "MeCN" significa acetonitrilo, "AIBN" significa azobisisobutironitrilo, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-*tert*-butoxicarbonilo, "Bn" significa bencilo, "BPO" significa peróxido de dibenzoilo, "Bu" significa butilo, "iBu" significa isobutilo, "sBu" significa sec-butilo, "tBu" significa *tert*-butilo, "tBuOK" o "KOtBu" significa *tert*-butóxido potásico, "CDI" significa carbonildiimidazol, "DCM" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) significa cloruro de metileno, "DEAD" significa azodicarboxilato de dietilo, "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropilo, "DIPEA" o "DIEA" significa diisopropil etil amina, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DIBAL-H" significa hidruro de diisobutilaluminio, "DMA" significa N,N-dimetilacetamida, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "DME" significa dimetoxietano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DMS" significa sulfuro de dimetilo, "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo, "dppf" significa (difenilfosfina)ferroceno, "DPPP" significa 1,3-bis(difenilfosfina)propano, "Et" significa etilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "HOAc" de "AcOH" significa ácido acético, "i-Pr" o "iPr" significa isopropilo, "IPA" significa alcohol isopropílico, "KHMDS" significa hexametildisilazida potásica (bis(trimetilsilil)amida de potasio), "LiHMDS" significa hexametildisilazida de litio (bis(trimetilsilil)amida de litio), "mCPBA" significa ácido meta-cloroperóxido benzoico, "Me" significa metilo, "MeOH" significa metanol, "Ms" significa metanosulfonato (comúnmente llamado 'mesilato'), "MTBE" significa t-butil metil éter, "NBS" significa N-bromosuccinimida, "NCS" significa N-clorosuccinimida, "NIS" significa N-yodosuccinimida, "NMM" significa N-metilmorfolina, "NMP" significa 1-metil 2-pirrolidinona, "Ph" significa fenilo, "RuPhos" significa 2-Diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo, "Selectfluor" significa bis(tetrafluoroborato) de clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, "TEA" significa trietil amina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Tf" significa trifluorometanosulfonato (comúnmente llamado 'triflato'), "THF" significa tetrahidrofurano, "TMS" significa trimetilsililo, "TMSA" significa trimetilsililazida, "TsCl" significa cloruro de toluenosulfonilo (comúnmente llamado 'tosilato'), "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "TLC" significa cromatografía de capa fina, "Fr" significa fracción de retención, "~" significa aproximadamente, "ta" significa temperatura ambiente, "h" significa horas, "min" significa minutos, "eq." significa equivalentes.

### **Preparación de Intermedios sintéticos**

**Compuesto F:** 8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoguinolin-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de 3,5-dibromo-4-metil-fenol (11,2 g, 42,1 mmol), 2-yodopropano (8,50 ml, 85,0 mmol), carbonato potásico (17,5 g, 126 mmol) y DMF anhidra (100 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre éter (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para dar 1,3-dibromo-5-isopropoxi-2-metil-benceno (**Cpd A**, 12,8 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite.

A una solución de 1,3-dibromo-5-isopropoxi-2-metil-benceno (**Cpd A**, 12,8 g, 41,6 mmol) en MeOH (250 ml) en una bomba Parr de 500 ml se le añadieron KOAc (20,0 g, 204 mmol), DPPP (1,25 g, 3,03 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (532 mg, 2,38 mmol). La bomba se cerró herméticamente, se purgó con nitrógeno (3 x) y CO (4x), se relleno con CO (1,1 MPa) y se calentó a 100 °C. La presión interna aumentó a 1,31-1,38 MPa tras el calentamiento. Después de calentarse a 100 °C durante una noche la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El recipiente se ventiló y se purgó con nitrógeno (2 x). Los precipitados se filtraron a través de una capa de CELITE® y se lavaron con MeOH. Después de concentrarse al vacío, el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar dimetil éster del ácido 5-isopropoxi-2-metil-isoftálico (**Cpd B**, 10,9 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite.

A una solución de dimetil éster del ácido 5-isopropoxi-2-metil-isoftálico (**Cpd B**, 14,5 g, 54,5 mmol) en CCl<sub>4</sub> (250 ml) se le añadió NBS (11,2 g, 60,0 mmol). Después de agitar la mezcla a 85 °C durante 5 minutos, se añadió AIBN (2,69 g, 16,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 85 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y los precipitados se filtraron y se desecharon. El filtrado resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (0-40 %, EtOAc/heptanos) para dar dimetil éster del ácido 2-bromometil-5-isopropoxi-isoftálico (**Cpd C**, 17,5 g, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo.

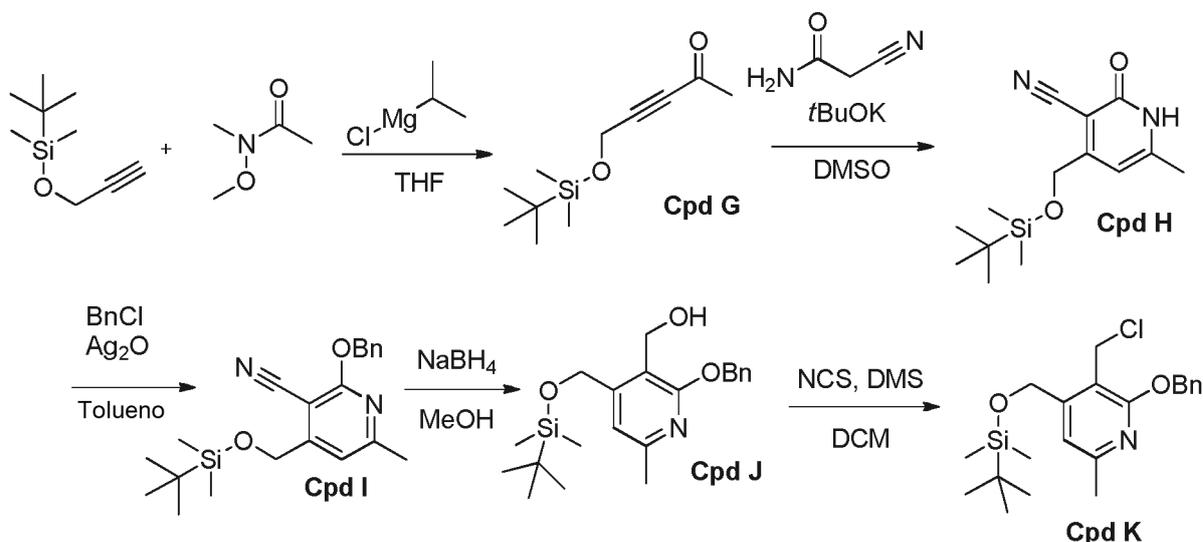
A una solución de dimetil éster del ácido 2-bromometil-5-isopropoxi-isoftálico (**Cpd C**, 17,4 g, 50,5 mmol) en DMSO (200 ml) se le añadió NaCN (3,71 g, 75,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (0-40 %, EtOAc/heptanos) para dar 2-(cianometil)-5-(propan-2-iloxi)benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (**Cpd D**, 12,8 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo.

Se disolvieron 2-(cianometil)-5-(propan-2-iloxi)benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (**Cpd D**, 1,04 g, 3,57 mmol) y hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (2,56 g, 10,7 mmol) en MeOH (60 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (853 mg, 21,4 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron NH<sub>4</sub>Cl (sat., ac., 25 ml), H<sub>2</sub>O (25 ml), y EtOAc (50 ml). La solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos residuales se filtraron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico,

se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (0-60 %, EtOAc/heptanos) para proporcionar 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (**Cpd E**, 644 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,35 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 3,35 (t, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,52 (td, J = 6,57, 3,03 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,61 - 4,72 (m, 1 H) 5,91 (s a, 1 H) 7,62 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 3,03 Hz, 1 H); EM 264,1 [M+H].

A una solución de 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (**Cpd E**, 400 mg, 1,52 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió NCS (416 mg, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O y NaHCO<sub>3</sub> (sat., ac.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/heptanos) para dar el compuesto del título (**Cpd F**, 180 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,40 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 3,27 - 3,36 (m, 2 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 3,88 - 3,95 (m, 3 H) 4,62 (dt, J = 12,07, 6,13 Hz, 1 H) 6,06 (s a, 1 H) 7,61 (s, 1 H); EM 298,0 [M+H].

**Compuesto K:** 2-(benciloxi)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(clorometil)-6-metilpiridina



A una solución a -40 °C de *terc*-butil(dimetil)(prop-2-in-1-iloxi)silano (1,70 g, 10 mmol) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota iPrMgCl·LiCl (8,46 ml, 11 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -20 °C. Una solución de la *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1,13 g, 11,0 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a -10 °C y la solución alquina se añadió a la solución de amida de Weinreb mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl saturado y hielo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, después se concentró al vacío para dar 5-{{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pent-3-in-2-ona (**Cpd G**, 1,5 g, 64 %) en forma de un aceite.

A una solución a 0 °C de 2-cianoacetamida (1,74 g, 20,7 mmol) y tBuOK (2,32 g, 20,7 mmol) en DMSO (48 ml) se le añadió 5-{{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pent-3-in-2-ona (**Cpd G**, 4,4 g, 21,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió de color naranja brillante. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (sat., ac.) y se diluyó con agua, lo que hizo que los sólidos se retiraran por precipitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (**Cpd H**, 5,0 g, 86 %) en forma de un sólido de color castaño.

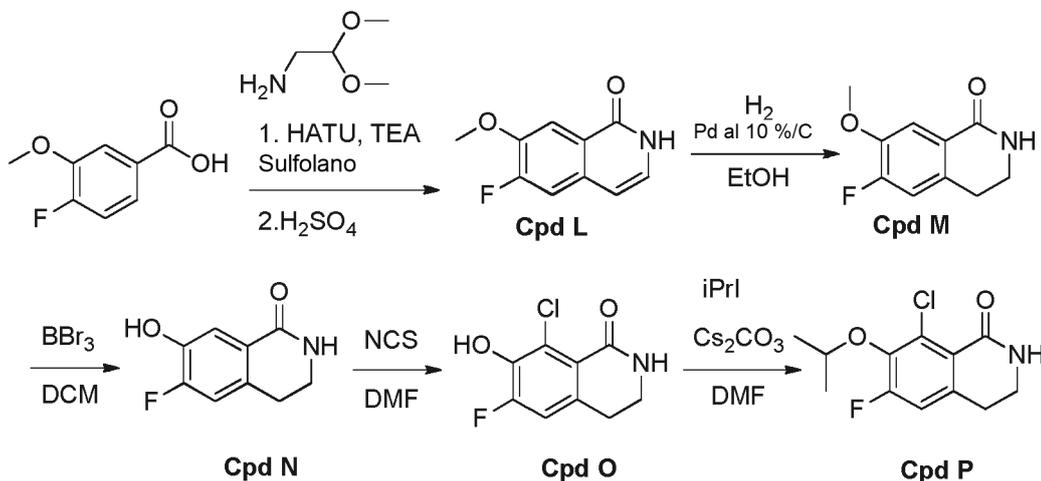
Una mezcla de 4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (**Cpd H**, 6,6 g, 24 mmol), Ag<sub>2</sub>O (6,3 g, 27 mmol) y bencilcloruro (4,1 g, 33 mmol) en tolueno (79 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-30 %, EtOAc/heptano) para dar 2-(benciloxi)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd I**, 6,5 g, 74 %) en forma de un sólido de color castaño.

A una solución a 0 °C de 2-(benciloxi)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metilpiridina-3-carbonitrilo (**Cpd I**, 1,0 g, 2,8 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (81 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar [2-(benciloxi)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd J**, 147 mg, 14 %) en forma de un sólido.

A una solución a 0 °C de NCS (70,2 mg, 0,515 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DMS (34,9 mg, 0,562 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, después se añadió gota a gota una solución de [2-(benciloxi)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd J**, 175 mg, 0,468 mmol) en DCM (1 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de -30 °C. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se calentó a temperatura

ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 %/heptano) para dar el compuesto del título (**Cpd K**, 120 mg, 65 %) en forma de un aceite. RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,50 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 6,94 (s, 1 H), 5,46 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); EM 392 [M+H].

**Compuesto P:** 8-cloro-6-fluoro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



Una solución de ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico (1,30 g, 7,64 mmol) y TEA (1,25 ml, 8,97 mmol) en sulfolano (6,0 ml) se trató con HATU (3,25 g, 8,55 mmol). Después de 10 minutos, se añadió aminoacetaldehído dimetilacetal (0,925 ml, 8,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se trató con  $H_2SO_4$  conc. (15 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se llevó a pH~4 con NaOH 10 M (~55 ml.). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 6-fluoro-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd L**, 1,32 g, 89 %) en forma de un polvo de color blanco.

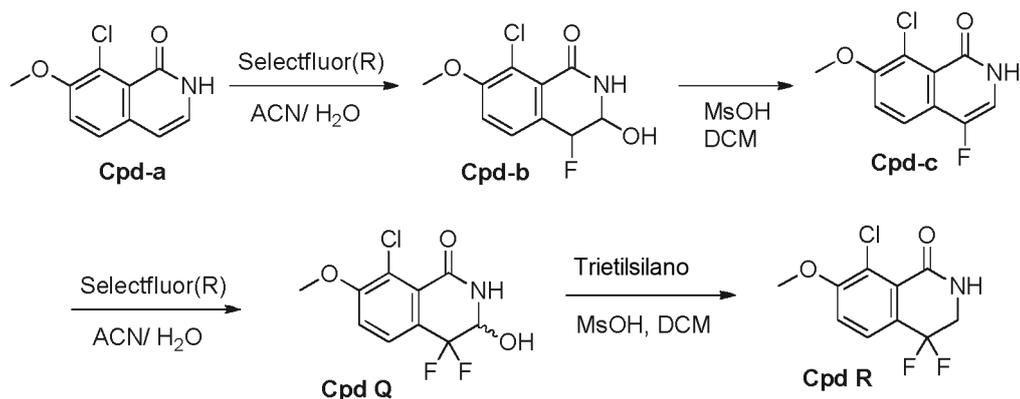
Una suspensión de 6-fluoro-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd L**, 0,531 g, 2,75 mmol) y Pd al 10 %/C en EtOH (20 ml) se agitó vigorosamente en una atmósfera de  $H_2$  (globo) a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 6-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd M**, 430 mg, 80 %) en forma de un polvo de color blanco.

A una solución de 0 °C de 6-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd M**, 0,428 g, 2,19 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió tribromuro de boro (1,0 M en DCM, 6,00 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, se añadieron agua (25 ml) y EtOAc (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Las capas se separaron, y la capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para dar 6-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd N**, 355 mg, 89 %).

A una solución de 6-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd N**, 0,110 g, 0,607 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió n-clorosuccinamida (0,0780 g, 0,584 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la solución se extrajo con DCM (x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 8-cloro-6-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd O**, 131 mg, 100 %) en forma de un aceite transparente.

A una solución de 8-cloro-6-fluoro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd O**, 131 mg, 0,607 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,210 g, 0,645 mmol) y yoduro de iso-propilo (0,0850 ml, 0,850 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 X) y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40-100 %/heptano) para dar el compuesto del título (**Cpd P**, 62 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM 258 [M+H].

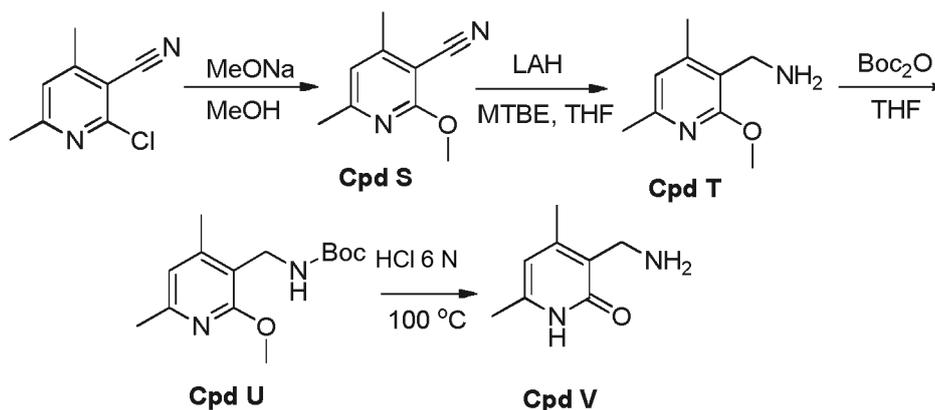
**Compuesto R:** 8-cloro-4,4-difluoro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



5 A una solución de **Cpd-a** (0,451 g, 2,15 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadieron agua (0,30 ml) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (0,831 g, 2,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con 1:1 de agua/salmuera y después salmuera. La capa de acetato de etilo se concentró, y el polvo de color amarillo claro resultante (**Cpd-b**) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se trató con ácido metilsulfónico (0,90 ml, 14 mmol). Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La capa de diclorometano se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar **Cpd-c** (0,269 g, 56 %) en forma de un polvo de color naranja pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (s a, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,15 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); EM 228  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10 A una solución de 8-cloro-4-fluoro-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd-c**, 0,267 g, 1,17 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron agua (1,0 ml) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (0,505 g, 1,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 1:1 de agua/salmuera y después salmuera. La capa de acetato de etilo se concentró para dar 8-cloro-4,4-difluoro-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Q**, 309 mg, 99 %) en forma de un sólido. El sólido se disolvió en DCM (12,0 ml) y se trató con trietilsilano (1,00 ml, 6,26 mmol) y ácido metilsulfónico (0,300 ml, 4,26 mmol). Después de 8 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se separó por decantación de los sólidos se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage SNAP Ultra, 10 g, gradiente de acetato de etilo al 40-90 % en heptano) para dar **Cpd R** (0,038 g, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (dt, J = 3,54, 12,25 Hz, 2H); EM 248  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Compuesto V: 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona



25 Se añadió sodio (23 g, 0,99 mol) a MeOH seco (800 ml) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una hora hasta que el sodio se disolvió en su mayoría. A la mezcla de reacción se le añadió 2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (110 g, 0,66 mol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante cuatro horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 10:1) para dar 2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd S**, 103 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

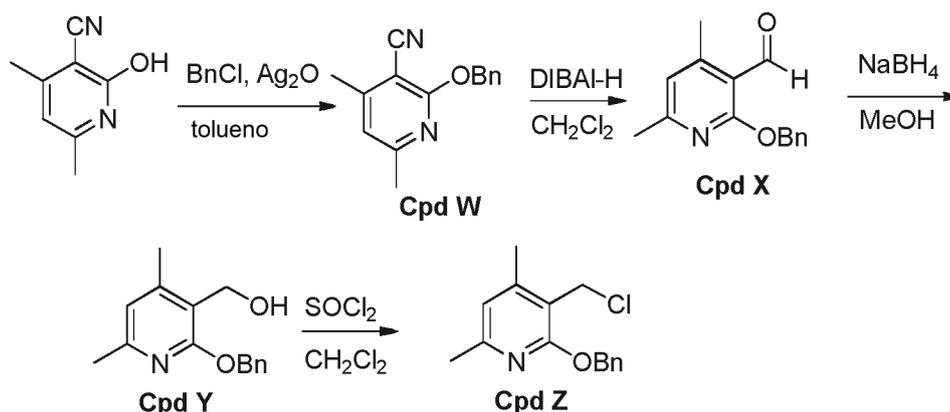
30 Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (48,0 g, 1,27 mol) en MTBE (600 ml) en porciones a temperatura ambiente. A la suspensión se le añadió 2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd S**, 103 g, 0,636 mol) en MTBE/THF (1:1,600 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se inactivó con agua (75 ml). El precipitado se recogió por filtración y los sólidos se lavaron con THF (3 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío para

dar la 1-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (**Cpd T**), que se usó en la siguiente etapa directamente.

5 A una solución de 1-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (**Cpd T**) en THF (500 ml) se le añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (138,1 g, 0,636 mol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 10:1) para dar [(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**Cpd U**, 140 g, 83 % a través de dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

10 Una solución de [(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**Cpd U**, 140 g, 0,52 mol) en HCl 6 N (500 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante seis horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se volvió a cristalizar con EtOH para proporcionar el compuesto del título (**Cpd V**, 77 g, 55 %) en forma de sales clorhidrato. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6,31 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,31-2,30 (s, 6H); EM 175,1 [M+Na].

**Compuesto Z: 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina**



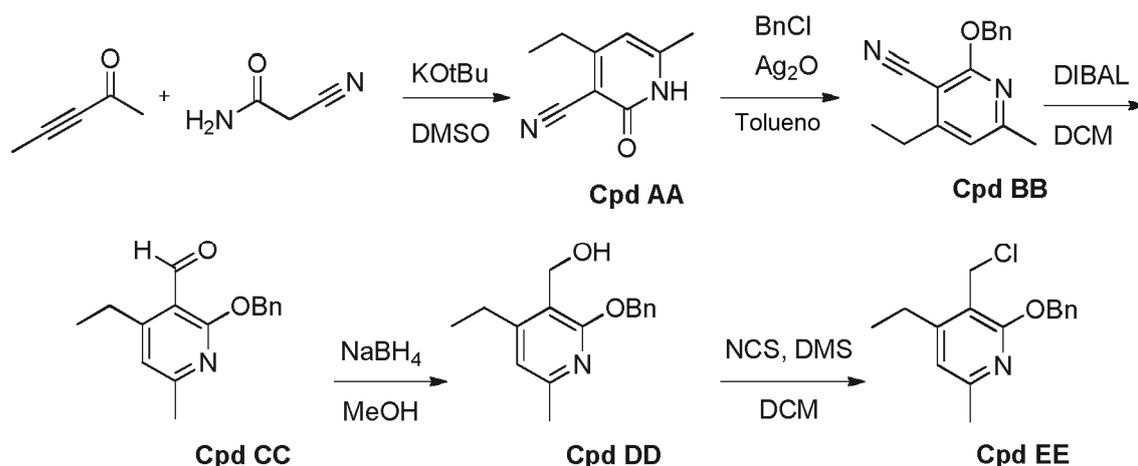
15 A una solución de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (85,0 g, 0,574 mol) y cloruro de bencilo (87,0 g, 0,688 mol) en tolueno (800 ml) se le añadió  $\text{Ag}_2\text{O}$  (146 g, 0,631 mol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc) para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd W**, 89 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 44,5 g X 2 lotes: A una solución en agitación de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd W**, 44,5 g, 187 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H (224 ml, 224 mmol, 1 M en tolueno) a 0 ~ 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 3 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 4 N (20 ml) y la mezcla bifásica se filtró y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml). La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc) para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldeído (**Cpd X**, 70 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 35 g X 2 lotes: A una solución a 0 °C de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldeído (**Cpd X**, 35,0 g, 145 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1000 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (6,60 g, 174 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat., ac.). Después de que el burbujeo hubiese parado, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc) para dar [2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd Y**, 43 g, 61 %) en forma de un aceite incoloro.

35 21,5 g x 2 lotes: A una solución de [2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd Y**, 21,5 g, 88,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (400 ml) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (16,0 g, 133 mmol) a -40 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (300 ml) y se ajustó a pH 7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  (sólido). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 100:1) para dar el compuesto del título (**Cpd Z**, 27,5 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  7,51-7,49 (d, 2H), 7,41-7,37 (t, 2H), 7,34-7,30 (t, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). EM 261,9 [M + H].

40 **Compuesto EE: 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-etil-6-metilpiridina**



Una solución de 2-ciano-acetamida (841 mg, 10,0 mmol) en DMSO (20 ml) y *tert*-butóxido potásico (1,18 g, 10,5 mmol) se agitó a 23 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió pent-3-in-2-ona (1,1 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (3 ml), después se diluyó con agua (10 ml) lo que hizo que un sólido se retirara por precipitación. La suspensión se filtró y los sólidos se secaron al vacío para dar 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**Cpd AA**, 1,2 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

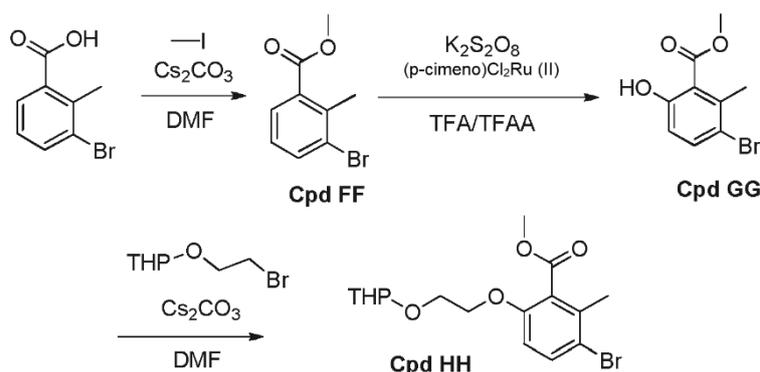
Una mezcla de 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (**Cpd AA**, 1,1 g, 6,8 mmol), (clorometil)benceno (1,1 ml, 9,4 mmol, 1,4 equiv.) y óxido de plata (I) (1,8 g, 7,7 mmol) en tolueno anhidro (22,7 ml) se calentó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, después se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/ EtOAc) para dar 2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd BB**, 1,42 g, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución a -5 °C de 2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbonitrilo (**Cpd BB**, 0,687 g, 2,72 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano (3 ml, 3 mmol). Después de 3 horas la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (3 ml), después se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 2 M de sal de Rochelle (3 ml), después la mezcla resultante se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (40 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc) para dar 2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbaldehído (**Cpd CC**, 323 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución a 0 °C de 2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbaldehído (**Cpd CC**, 323 mg, 1,28 mmol) en metanol (4,27 ml) se le añadió borohidruro sódico (54 mg, 1,41 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc) para dar [2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd DD**, 280 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución a 0 °C de N-cloro succinamida (81,5 mg, 0,598 mmol) en diclorometano (2,47 ml) se le añadió sulfuro de dimetilo (48 µl, 0,653 mmol). Después, la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución de [2-(benciloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd DD**, 140 mg, 0,554 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 2 horas la mezcla de reacción se vertió en salmuera (5 ml), después se extrajo con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título (**Cpd EE**, 35 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (cloroformo-d) δ 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29-7,44 (m, 3H), 6,65 (s, 1 H), 5,46 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,72 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Compuesto HH:** 3-bromo-2-metil-6-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]benzoato de metilo

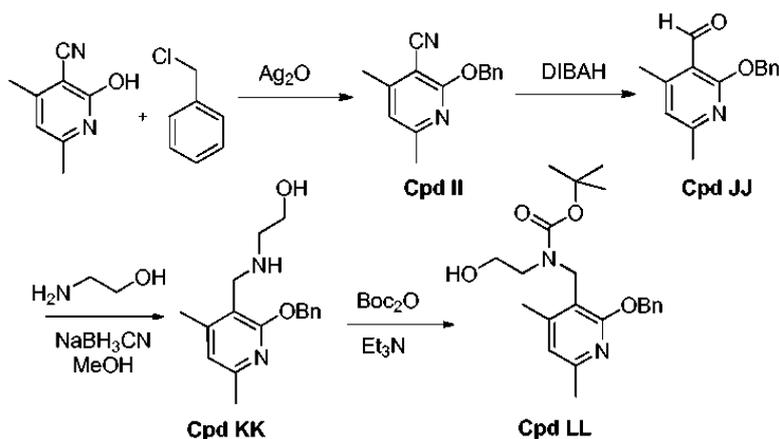


5 Una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (2,98 g, 13,9 mmol) en DMF (20 ml) se trató con carbonato de cesio (4,56 g, 13,9 mmol) y yodometano (0,900 ml, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 X) y salmuera. La capa de acetato de etilo se concentró al vacío para dar 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (**Cpd FF**, 2,70 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite transparente.

10 Una solución de 3-bromo-2-metilbenzoato de metilo (**Cpd FF**, 2,40 g, 10,5 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) y anhídrido trifluoroacético (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se trató con persulfato potásico (3,12 g, 11,5 mmol) y dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,170 g, 0,278 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se recogió en diclorometano y agua. La fase acuosa se llevó a pH~5 con K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (sat. ac.). Las capas se separaron y la capa orgánica se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30 %/heptano) para dar 3-bromo-6-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**Cpd GG**, 1,94 g, 75 %) en forma de un aceite transparente.

15 Una solución de 3-bromo-6-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**Cpd GG**, 1,94 g, 7,90 mmol) en DMF (25 ml) se trató con carbonato de cesio (3,45 g, 10,0 mmol) y después con 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (2,06 g, 9,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (0-25 %, acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (**Cpd HH**, 2,11 g, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 4,68 (t, J = 3,36 Hz, 1 H), 4,13-4,18 (m, 2H), 4,00 (td, J = 4,77, 11,37 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (ddd, J = 3,06, 8,59, 11,34 Hz, 1 H), 3,74-3,80 (m, 1 H), 3,49-3,56 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1 H), 1,67-1,77 (m, 1 H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 2H).

**Compuesto LL:** ((2-benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)2-hidroxi-etil)carbamato de *tert*-butilo



25 Una mezcla de 2-hidroxi-4,6-dimetilnicotinonitrilo (5,3 g, 36 mmol), cloruro de bencilo (5,7 ml, 45 mmol), óxido de plata (I) (9,2 g, 40 mmol) y tolueno (50 ml) se calentaron a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y se aclararon con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/Heptano) para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinonitrilo (**Cpd II**, 8,1 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

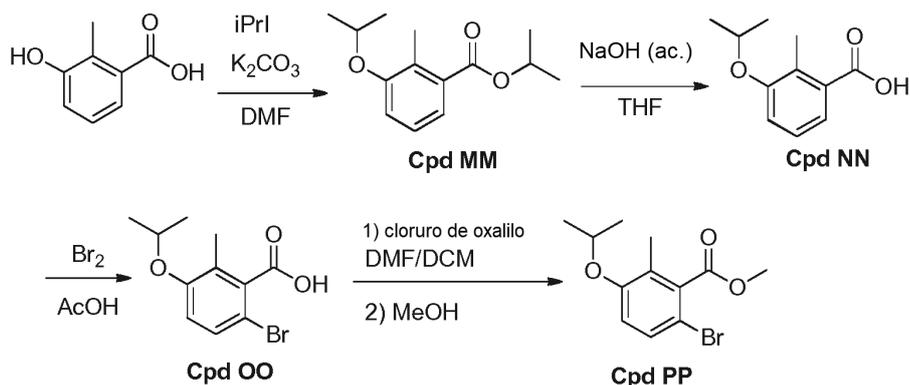
30 A una solución enfriada (0 °C) de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinonitrilo (**Cpd II**, 8,1 g, 34 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 41 ml, 41 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico

1 N (75 ml). La solución se neutralizó con hidróxido sódico 4 N, después se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehído (**Cpd JJ**, 6,4 g, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite de color naranja.

5 A una suspensión de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehído (**Cpd JJ**, 6,4 g, 27 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió 2-aminoetanol (8,34 ml, 133 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoborohidruro sódico (4,9 g, 66 mmol) en una porción y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El metanol se retiró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc) para dar  
10 2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)-etanol (**Cpd KK**, 4,2 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

A una suspensión de 2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etanol (**Cpd KK**, 3,0 g, 10 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron trietilamina (4,4 ml, 32 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,8 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (**Cpd LL**, 4 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (2 H, d, J=7,07 Hz), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,25 - 7,32 (1 H, m), 6,71 (1 H, s), 5,34 (2 H, s), 4,53 (1 H, s a), 4,47 (2 H, s), 3,23 - 3,30 (2 H, m), 2,92 - 3,06 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,36 (9 H, s a.); EM 387 [M + H].

20 **Compuesto PP: 6-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo**



A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (6,00 g, 40,0 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,4 g, 82,8 mmol) y 2-yodopropano (8,28 g, 82,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-30 %, EtOAc/heptano) para dar 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de propan-2-ilo (**Cpd MM**, 4,0 g, 40 %) en forma de un aceite incoloro.

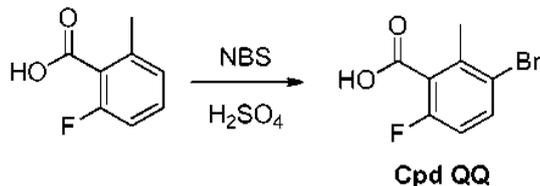
A una solución de 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de propan-2-ilo (**Cpd MM**, 3,97 g, 16,8 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NaOH 2 N (25,2 ml, 50,4 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro y se calentó a 65 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl (ac.) al 10 %, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentró al vacío para dar ácido 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (**Cpd NN**, 4,0 g, 100 %) en forma de un aceite.

A una solución de ácido 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (**Cpd NN**, 1,08 g, 5,56 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió Br<sub>2</sub> (888 mg, 5,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite en bruto se disolvió en MeOH (20 ml), después se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para dar ácido 6-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (**Cpd OO**, 1,3 g, 86 %) en forma de un aceite que solidificó hasta un sólido de color castaño después de un periodo de reposo.

A una solución a 0 °C de ácido 6-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (**Cpd OO**, 1,30 g, 4,80 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (810 mg, 6,19 mmol) seguido de DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (0-50 %, EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (**Cpd PP**, 894 mg, 65 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,33 (d, J = 6,11 Hz, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,50 (dt, J = 12,04, 6,08 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,80 Hz, 1 H); EM 287 [M + H].

**Compuesto QQ:** ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoico



5

10

A una solución a 0 °C de ácido 2-fluoro-6-metil-benzoico (1,48 g, 9,60 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (40 ml) se le añadió NBS (1,79 g, 10,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (**Compuesto QQ**, 2,15 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 8,84 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H); EM 231,0 [M+H].

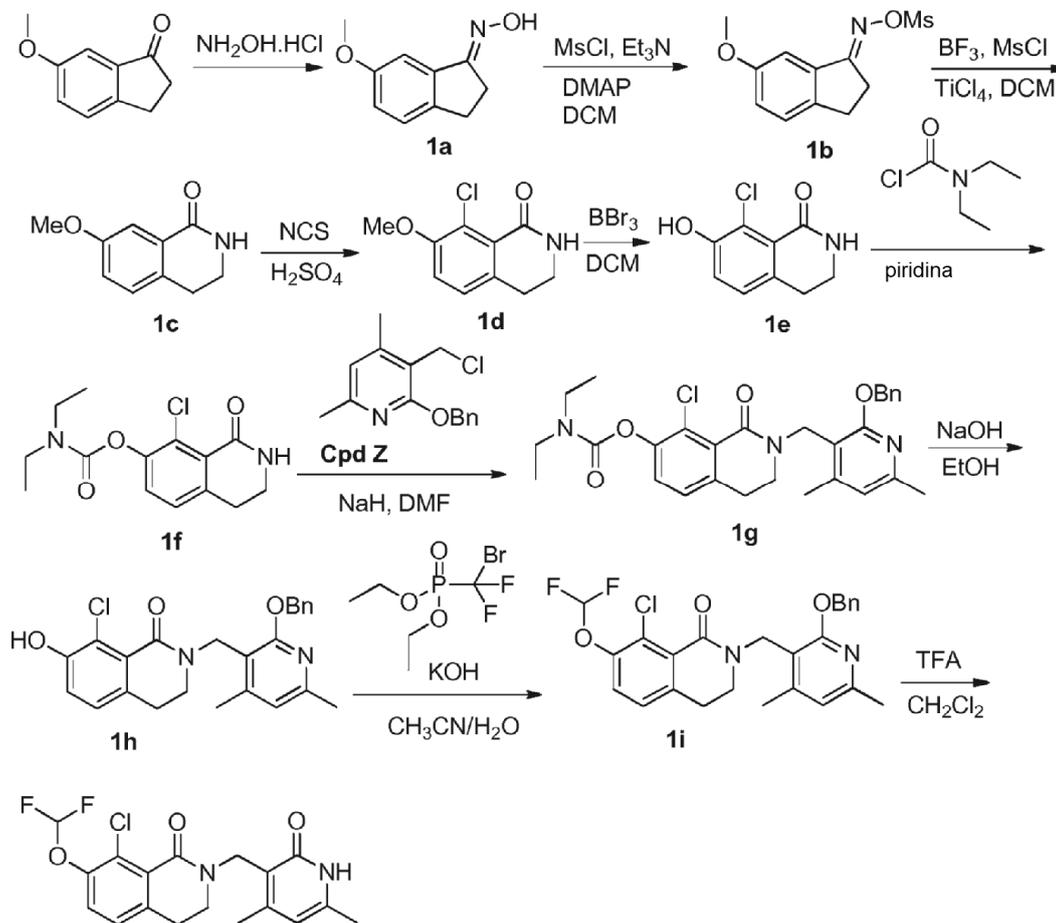
**Ejemplos**

**Procedimientos generales y Ejemplos representativos** Los ejemplos que no caen dentro del ámbito de las reivindicaciones son ejemplos de referencia y no son compuestos de la invención.

15

**Procedimiento A**

**Ejemplo 1: 8-cloro-7-(difluorometoxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona**



**Ejemplo 1**

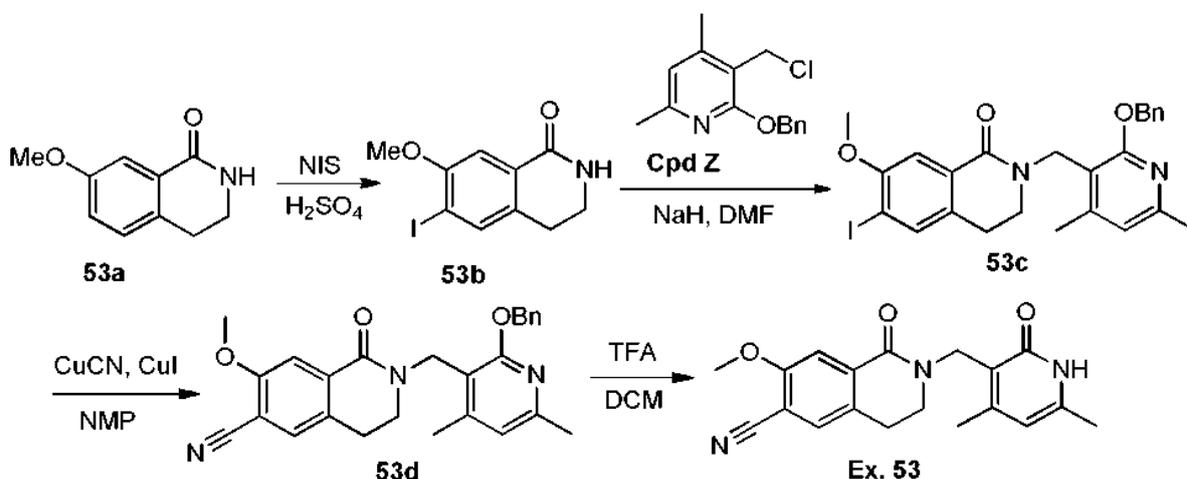
- 5 A una suspensión en agitación de 6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (15,0 g, 93,0 mmol) y Et<sub>3</sub>N (28,2 g, 279 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>OH.HCl (12,8 g, 186 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (300 ml). La solución se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para dar (1*E*)-*N*-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (**1a**, 17 g, >100 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 A una solución de (1*E*)-*N*-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (**1a**, 28,0 g, 158 mmol), DMAP (1,93 g, 15,8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (63,8 g, 632 mmol) en DCM seco (200 ml) se le añadió MsCl (27,5 g, 239 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (150 ml), NH<sub>4</sub>Cl saturado (130 ml) y salmuera (130 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar (1*E*)-6-metoxi-*N*-[(metilsulfonil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (**1b**, 27 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 A una suspensión en agitación de (1*E*)-6-metoxi-*N*-[(metilsulfonil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (**1b**, 27 g, 106 mmol), BF<sub>3</sub>/MeOH (14 % en MeOH, 16,8 g, 170 mmol) y TiCl<sub>4</sub> (32,3 g, 170 mmol) en DCM seco (200 ml) se le añadió MsCl (20,9 g, 183 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió DCM (200 ml) y la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado a pH ~7. La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/ MeOH) para dar 7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1c**, 22 g, 100 %) en forma de un sólido de color gris.
- 20 A una mezcla de 7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1c**, 13,0 g, 73,9 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (120 ml) se le añadió en porciones NCS (10,4 g, 77,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (200 ml). La solución se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (s) a pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar 8-cloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1d**, 7,8 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 25 A una solución a 0 °C de 8-cloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1d**, 7,8 g, 3,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (120 ml) se le añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (11 ml, 111 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota H<sub>2</sub>O (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (8 x 200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (20 ml) y éter de petróleo (40 ml). La mezcla se filtró y los sólidos se secaron al vacío para dar 8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1e**, 6,6 g, 91 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 30 Una mezcla de 8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1e**, 5,6 g, 28 mmol) y cloruro de dietilcarbámico (4,3 g, 31 mmol) en piridina (100 ml) se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar dietilcarbamato de 8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (**1f**, 7,6 g, 90 %) en forma de un aceite de color pardo.
- 35 A una suspensión de NaH (2,2 g, 54 mmol, 60 % en aceite) en DMF seca (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de dietilcarbamato de 8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (**1f**, 8,0 g, 27 mmol) en DMF seca (40 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 8,5 g, 32,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota H<sub>2</sub>O (200 ml) cuidadosamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 3:1) para dar dietilcarbamato de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (**1g**, 14 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 40 Una mezcla de dietilcarbamato de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo (**1g**, 14,0 g, 26,8 mmol) y NaOH (10,7 g, 268 mmol) en EtOH (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (200 ml) y la solución se acidificó con HCl 1 N a pH 3. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (20 ml) y éter de petróleo (100 ml). La mezcla se filtró y los sólidos se secaron al vacío para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1h**, 9,8 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 55 A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**1h**, 0,1 g, 0,237 mmol) y KOH (0,265 g, 4,74 mmol) en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10 ml/1 ml) se le añadió [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (0,126 g, 0,474 mmol) a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O

(5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc, 4:1) para obtener 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**1i**, 0,08 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**1i**, 0,08 g, 0,169 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y después se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para obtener el compuesto del título (**Ejemplo 1**, 43,1 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,36-7,34 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,00-6,63 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM 382,9 [M +1].

### Procedimiento B

- 15 **Ejemplo 53: 2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carbonitrilo**



- 20 A una mezcla de 7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**53a**, 1,7 g, 9,6 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (40 ml) se le añadió en porciones NIS (2,4 g, 11 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se basificó con NaOH ac. a pH 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 60 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1:1) para dar 8-yodo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**53b**, 2,1 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 25 A una solución de 8-yodo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**53b**, 2,08 mg, 5,22 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió NaH (420 mg, 10,4 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 30 minutos. Se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 1,89 g, 7,83 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-yodo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**53c**, 2,5 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

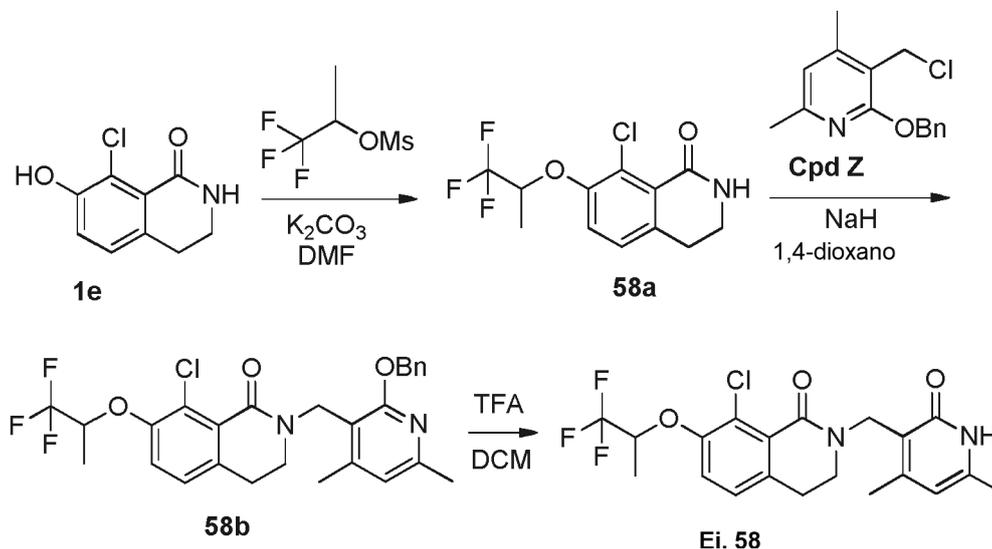
- 30 A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-yodo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**53c**, 300 mg, 0,568 mmol) en NMP (8 ml, seca) se le añadió CuCN (152 mg, 1,705 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 190 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml) a la mezcla. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 3:1) para obtener 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carbonitrilo (**53d**, -0,568 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 40 A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-carbonitrilo (**53d**, -0,568 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se le añadió TFA (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió MeOH (100 ml) y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se secaron al vacío para dar el compuesto del título (**Ejemplo 53**, 15,9 mg, 6,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H), 2,83-2,80 (t, 2H), 2,16

(s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM 338,1 [M+1].

### Procedimiento C

**Ejemplo 58:** 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



5

Una mezcla de 8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1e, 120 mg, 0,610 mmol), metanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (526 mg, 2,74 mmol) y  $K_2CO_3$  (420 mg, 3,05 mmol) en DMF seca (8 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 48 horas. A la mezcla de reacción se le añadió  $H_2O$  (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 30 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparatoria (EtOAc, Fr ~ 0,65) para dar 8-cloro-7-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**58a**, 27 mg, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo.

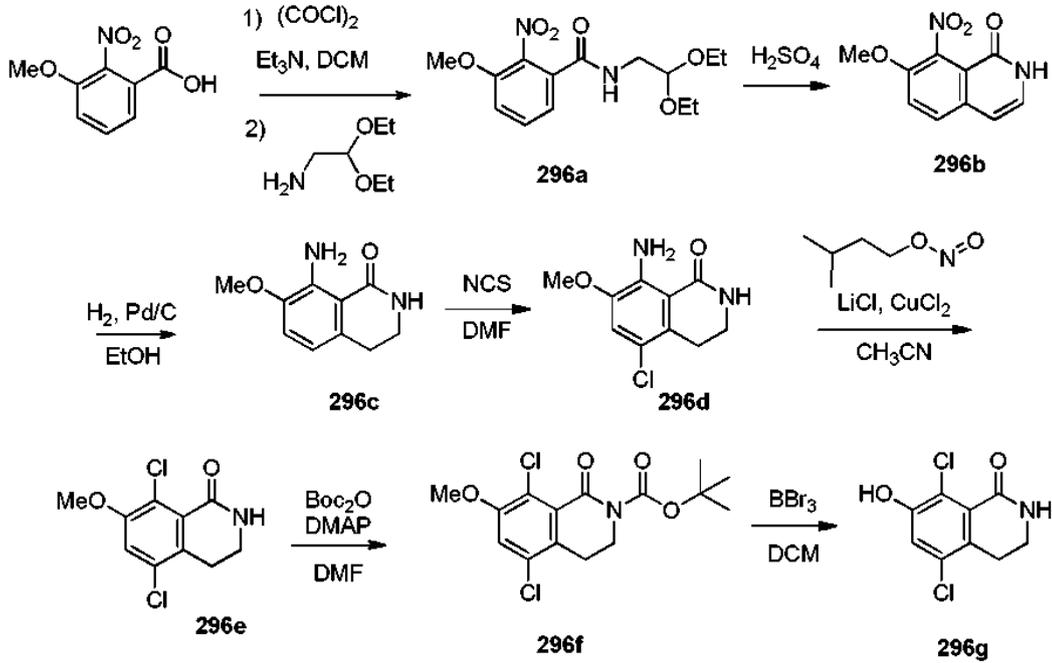
A una solución de 8-cloro-7-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**58a**, 50 mg, 0,17 mmol) en DMF seca (6 ml) se añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite, 21 mg, 0,51 mmol) a 0 °C en atmósfera de  $N_2$ . La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 76 mg, 0,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió  $H_2O$  (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 15 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 6:1) para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**58b**, 70 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**58b**, 70 mg, 0,14 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 58**, 20 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo):  $\delta$  11,16 (s, 1H), 7,08-7,05 (d, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,57-4,54 (t, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,33-2,25 (d, 6H), 1,55 (s, 3H); EM 428,9 [M+H].

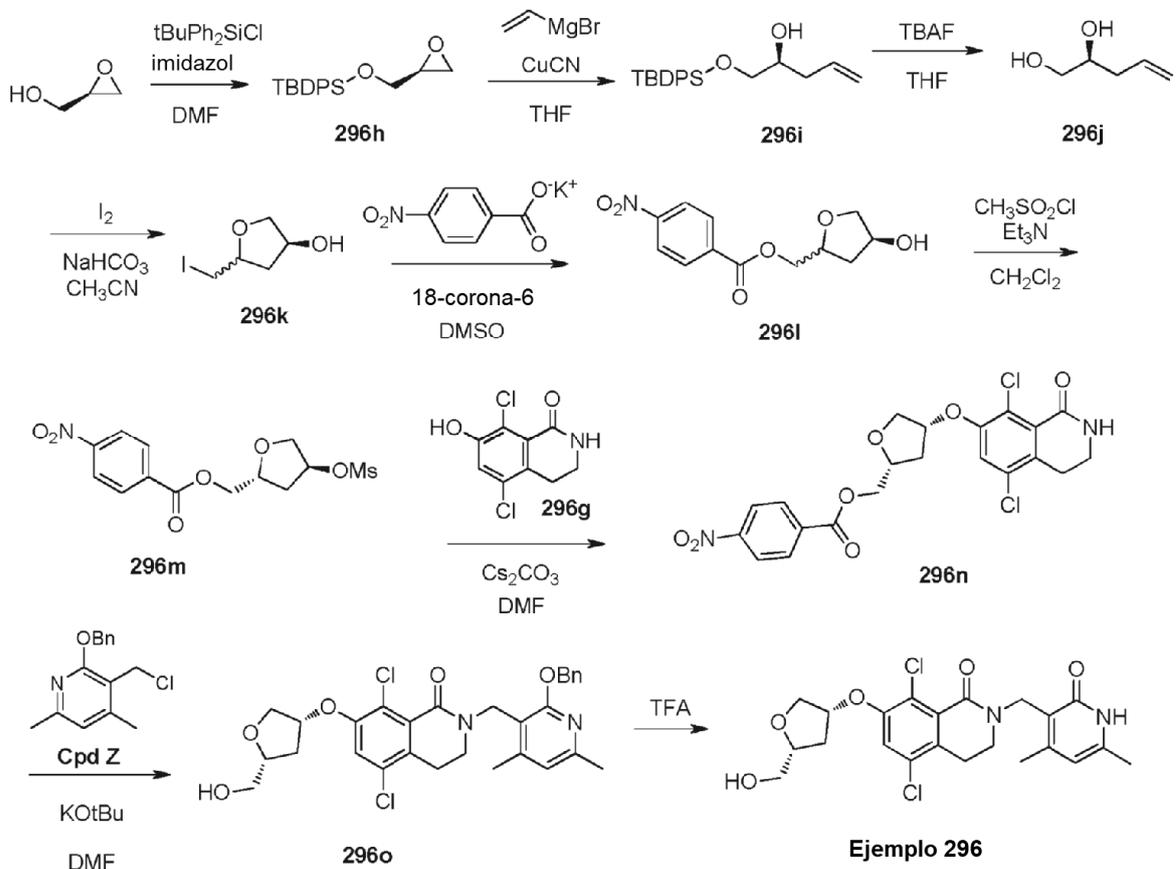
25

**Ejemplo 296: 1,4-anhidro-3-deoxi-2-O-{5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-L-treo-pentitol**

Parte 1.



5 Parte 2.



**Parte 1.** Se añadió cloruro de oxalilo (34 ml, 0,395 mol) a una solución de ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico (60 g, 0,305 mol) en diclorometano seco (600 ml), seguido de N,N-dimetilformamida (0,6 ml, 7,8 mmol), que inició el desprendimiento de gases leves. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se concentró al vacío para retirar volátiles. El cloruro de ácido en bruto se disolvió en diclorometano seco (150 ml), después se añadió gota a gota a una solución enfriada (5 °C) de aminoacetaldehído dietilacetil (48 ml, 0,33 mol) y trietilamina (52 ml, 0,374 mol) en diclorometano seco (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar N-(2,2-dietoxietil)-3-metoxi-2-nitrobenzamida (**296a**, 92 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 335 [M+1].

Una mezcla de N-(2,2-dietoxietil)-3-metoxi-2-nitrobenzamida (**296a**, 92 g, 0,295 mol) en ácido sulfúrico concentrado (1 l) se agitó a 70 °C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (3 l), que provocó la formación de un precipitado sólido. El precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (1 l) y se secó para producir 7-metoxi-8-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (**296b**, 60 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92-7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18-7,15 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,66-6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Una suspensión de 7-metoxi-8-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (**296b**, 30 g, 0,136 mol) y paladio al 10 % sobre carbono (15 g, 0,014 mol) en etanol (1 l) se agitó a 40 °C en hidrógeno (137,9 kPa) durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de celite, el matraz y el lecho de filtro se lavaron con etanol (1 l) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar 8-amino-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**296c**, 24 g, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color pardo. EM: 193 [M+1].

Se añadió N-clorosuccinimida (20 g, 0,147 mol) a una solución de 8-amino-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**296c**, 24 g, 0,125 mol) en N,N-dimetilformamida (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se trituró con acetonitrilo (200 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. Después de secarse, se obtuvo 8-amino-5-cloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**296d**, 12,5 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color azul. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,81-2,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (20 ml, 0,149 mol) a una suspensión calentada (55 °C) de cloruro de cobre (II) (40 g, 0,298 mol) y cloruro de litio (38 g, 0,905 mol) en acetonitrilo (500 ml). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 5 minutos, después se añadió 8-amino-5-cloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**296d**, 20 g, 0,089 mol) en porciones. Después de que la adición se completara, se continuó agitando a 55 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 5,8-dicloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en bruto (**296e**, 20 g, pureza del 90 %, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. EM: 245 [M+1].

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (76 g, 0,352 mol) en porciones a una solución enfriada (0 °C) de 5,8-dicloro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en bruto (**296e**, 20 g, 0,082 mol) y 4-dimetilaminopiridina (30 g, 0,246 mol) en N,N-dimetilformamida (200 ml). Después de que la adición se completara, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo, 100:1 a 10:1) para dar 5,8-dicloro-7-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (**296f**, 11 g, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,50 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,99-2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

Se añadió tribromuro de boro (10 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 5,8-dicloro-7-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (**296f**, 14,5 g, 45,4 mmol) en diclorometano seco (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se añadió agua (10 ml), que proporcionó la formación de un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó para dar 5,8-dicloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**296g**, 9,2 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,83-2,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H). EM: 232 [M+1].

**Parte 2.** A una mezcla enfriada con hielo de (2R)-oxiran-2-ilmetanol (2,00 g, 27,0 mmol) e imidazol (3,68 g, 54,0 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) se le añadió gota a gota *terc*-butil(cloro)difenilsilano (8,40 ml, 32,4 mmol), causando la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso (2 M, 100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en heptano), proporcionando *terc*-butil[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]difenilsilano (**296h**, 8,40 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 - 7,76 (m, 4H), 7,36 - 7,49 (m, 6H), 3,88 (dd, J = 11,86, 3,30 Hz, 1 H), 3,74 (dd, J = 11,80, 4,71 Hz, 1 H), 3,10 - 3,20 (m, 1 H), 2,76 (dd, J = 5,14, 4,16 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 5,14, 2,69 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H). EM: 330 [M+1].

5 Se puso cianuro de cobre (I) (3,60 g, 40,2 mmol) en un matraz de tres bocas en nitrógeno y se secó calentando suavemente con una pistola de aire caliente al vacío. Después se dejó enfriar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Este procedimiento se repitió tres veces y después se añadió tetrahidrofurano anhidro (80 ml). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C, y después se añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 88,5 ml, 88,5 mmol) mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de -68 °C. La mezcla heterogénea se calentó a -20 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar la solución de nuevo a -78 °C, se añadió gota a gota *terc*-butil[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]difenilsilano (**296 h**, 8,38 g, 26,8 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml hidróxido de amonio/cloruro de amonio cloruro (1/10 2 M NH<sub>4</sub>Cl) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo 0-20 % en heptano), para dar (2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]pent-4-en-2-ol (**296i**, 5,68 g, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 - 7,71 (m, 4H), 7,36 - 7,49 (m, 6H), 5,75 - 5,87 (m, 1 H), 5,03 - 5,14 (m, 2H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,66 - 3,72 (m, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 2,45 (d, J = 4,03 Hz, 1 H), 2,23 - 2,30 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). EM: 358 [M+18].

20 Una solución de (2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oxi]pent-4-en-2-ol (**296i**, 5,60 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 18,3 ml, 18,3 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora, después se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano), proporcionando (2*S*)-pent-4-eno-1,2-diol (**296j**, 1,25 g, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,83 (ddt, J = 17,16, 10,10, 7,15, 7,15 Hz, 1H), 5,08 - 5,21 (m, 2H), 3,73 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (d, J = 11,13 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 10,94, 7,40 Hz, 1H), 2,51 (s a, 1 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 2H).

30 Una mezcla de (2*S*)-pent-4-eno-1,2-diol (**296j**, 1,20 g, 11,7 mmol) y bicarbonato sódico (2,96 g, 35,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) se agitó durante diez minutos a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C en un baño enfriado con hielo. Se añadió yodo (8,95 g, 35,2 mmol) y la agitación se continuó durante dos horas, a medida que la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con éter dietílico (100 ml), se lavó con tiosulfato sódico acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano), proporcionando una mezcla de (3*S*,5*S*)-5-(yodometil)tetrahidrofurano-3-ol y (3*S*,5*R*)-5-(yodometil)tetrahidrofurano-3-ol (**296k**, 2,19 g, rendimiento del 82 %).

35 La mezcla de (3*S*,5*S*)-5-(yodometil)tetrahidrofurano-3-ol y (3*S*,5*R*)-5-(yodometil)tetrahidrofurano-3-ol (**296k**, 2,16 g, 9,47 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido anhidro (40 ml). Se añadieron 4-nitrobenzoato potásico (2,98 g, 14,2 mmol) y 18-corona-6 (3,76 g, 14,2 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró a sequedad, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano), para dar el producto como una mezcla de diastereómeros: 4-nitrobenzoato de ((2*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo y 4-nitrobenzoato de ((2*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo (**296l**, 1,13 g, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 - 8,33 (m, 4H), 4,46 - 4,64 (m, 3H), 4,36 (dd, J = 11,68, 6,66 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 9,90, 4,03 Hz, 0,76H), 3,93 - 3,99 (m, 0,24H), 3,80 - 3,88 (m, 1 H), 2,34 - 2,45 (m, 0,25H), 2,08 - 2,17 (m, 0,77H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 1,57 (s a, 1 H).

45 La mezcla de 4-nitrobenzoato de ((2*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo y 4-nitrobenzoato de ((2*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo (**296l**, 700 mg, 2,62 mmol) se combinó con trietilamina (1,10 ml, 7,89 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (400 µl, 5,17 mmol), lo que provocó una exotermia ligera. Después de agitar a temperatura ambiente durante tres horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20-100 % en heptano). El pico menos polar era el diastereómero individual deseado, 4-nitrobenzoato de ((2*R*,4*S*)-4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidrofurano-2-il)metilo (**296m**, 672 mg, rendimiento del 74 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 - 8,33 (m, 2H), 8,17 - 8,25 (m, 2H), 5,34 - 5,43 (m, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 2H), 4,34 - 4,43 (m, 1 H), 4,13 - 4,20 (m, 1 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 3,07 (s, 3H), 2,47 (dd, J = 14,24, 5,81 Hz, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H).

55 Una solución de 4-nitrobenzoato de ((2*R*,4*S*)-4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidrofurano-2-il)metilo (**296m**, 300 mg, 0,869 mmol), 5,8-dicloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**296 g**, 222 mg, 0,956 mmol) y carbonato de cesio (566 mg, 1,74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se calentó a 100 °C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano) para dar 2,5-anhidro-3-deoxi-4-*O*-(5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-*O*-(4-nitrobenzoil)-*L*-treo-pentitol (**296n**, 128 mg, rendimiento del

60

31 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 - 8,33 (m, 4H), 7,03 (s, 1 H), 6,09 (s a, 1 H), 4,99 (td, J = 4,28, 1,96 Hz, 1 H), 4,56 - 4,62 (m, 2H), 4,42 - 4,52 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 10,64 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 10,58, 4,34 Hz, 1 H), 3,48 (td, J = 6,36, 3,91 Hz, 2H), 2,99 - 3,09 (m, 2H), 2,56 (ddd, J = 14,24, 8,19, 6,42 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 14,12, 5,07 Hz, 1H). EM: 481 [M+1]

- 5 Se añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido potásico en tetrahydrofurano (1,0 M, 645 µl, 0,645 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2,5-anhidro-3-deoxi-4-O-(5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-1-O-(4-nitrobenzoi)-L-*treo*-pentitol (**296n**, 120 mg, 0,249 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (4 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**compuesto Z**, 71 mg, 0,273 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (1 ml) y la agitación se continuó a 0 °C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en heptano), proporcionando 1,4-anhidro-2-O-(2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-3-deoxi-L-*treo*-pentitol (**296o**, 36 mg, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J = 7,21 Hz, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 3H), 6,94 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,43 (s, 2H), 4,92 (s a, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 10,39, 3,91 Hz, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 3,25 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 - 2,40 (m, 1 H), 2,32 (s, 3H), 2,03 - 2,16 (m, 2H). EM: 557 [M+1].

- Una solución de 1,4-anhidro-2-O-(2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-3-deoxi-L-*treo*-pentitol (**296o**, 36 mg, 0,065 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10 % en acetato de etilo) para producir 1,4-anhidro-3-deoxi-2-O-(5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-L-*treo*-pentitol (**Ejemplo 296**, 12 mg, rendimiento del 40 %), en forma de un sólido, después de la liofilización. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,14 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,93 - 5,02 (m, 1 H), 4,64 (s, 2H), 3,95 - 4,06 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 10,39, 4,28 Hz, 1 H), 3,56 - 3,64 (m, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 3,38 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 2,36 (ddd, J = 14,09, 7,79, 6,60 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (dd, J = 13,94, 5,50 Hz, 1 H).

### 30 Procedimiento D

**Ejemplo 253: 5,8-dicloro-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona**



dicloro-2-(cianometil)benzoato de etilo (**253d**, 90 g, 0,35 mol) en etanol (1,5 l), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (66,3 g, 1,74 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se sometió a reflujo durante una noche. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Los sólidos en la torta de filtro se agitaron en acetato de etilo (600 ml) y después se filtraron de nuevo. Este procedimiento se repitió una segunda vez. Los filtrados combinados se añadieron al residuo filtrado original y esta solución orgánica se lavó con agua (800 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (800 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253e**, 29,3 g, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

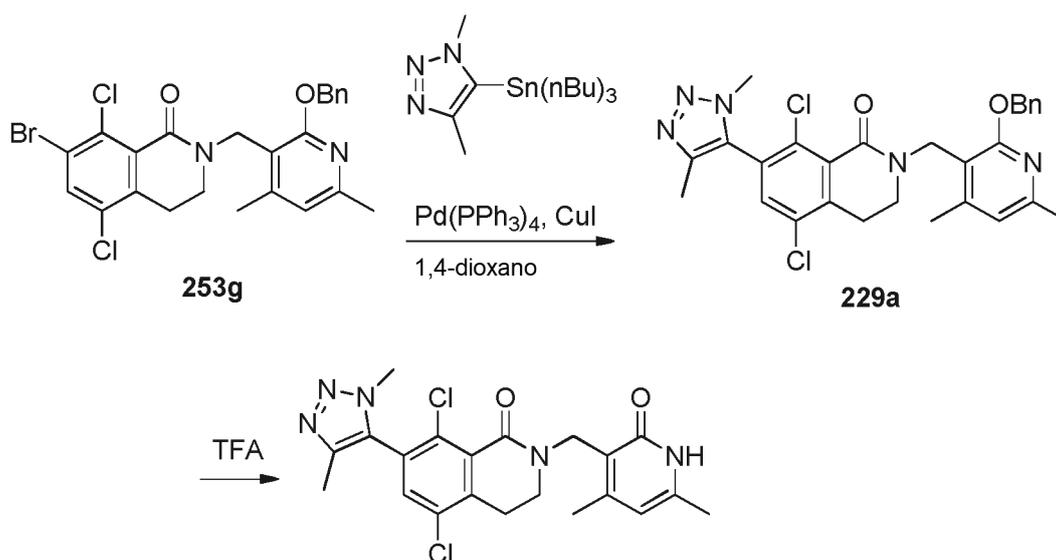
A una solución de 5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253e**, 40 g, 0,186 mol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a 60 °C se le añadió N-bromosuccinimida (49,7 g, 0,279 mol) en porciones. La agitación se continuó a 60 °C durante 2 horas, después se añadió más N-bromosuccinimida (5 g, 28 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora más, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml), después se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (800 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en acetato de etilo (40 ml) y éter de petróleo (20 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253f**, 41 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Se añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido potásico en tetrahidrofurano (1,0 M, 190 ml, 0,19 mol) a una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253f**, 47 g, 0,16 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La agitación se continuó a 0 °C durante 5 minutos, después se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**compuesto Z**, 40,2 g, 0,15 mol) en una porción. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la mezcla se trató con ácido acético concentrado (2 ml) y se vertió en *tert*-butil metil éter (600 ml). La solución orgánica se lavó con agua (800 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (800 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 30:1 a 20:1 de éter de petróleo/acetato de etilo), proporcionando 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253g**, 50 g, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,08 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). EM: 521 [M+1].

Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253g**, 500 mg, 0,96 mmol), pinacol éster del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (320 mg, 1,44 mmol), fluoruro de cesio (437 mg, 2,88 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (70,0 mg, 0,06 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó con nitrógeno, después se agitó a 100 °C durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo), proporcionando 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-dicloro-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253h**, 400 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-dicloro-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**253h**, 400 mg, 0,75 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a 45 °C durante 3 horas, después se concentró al vacío para retirar volátiles. El residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol) para dar 5,8-dicloro-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**Ejemplo 253**, 250 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). EM: 446 [M+1].

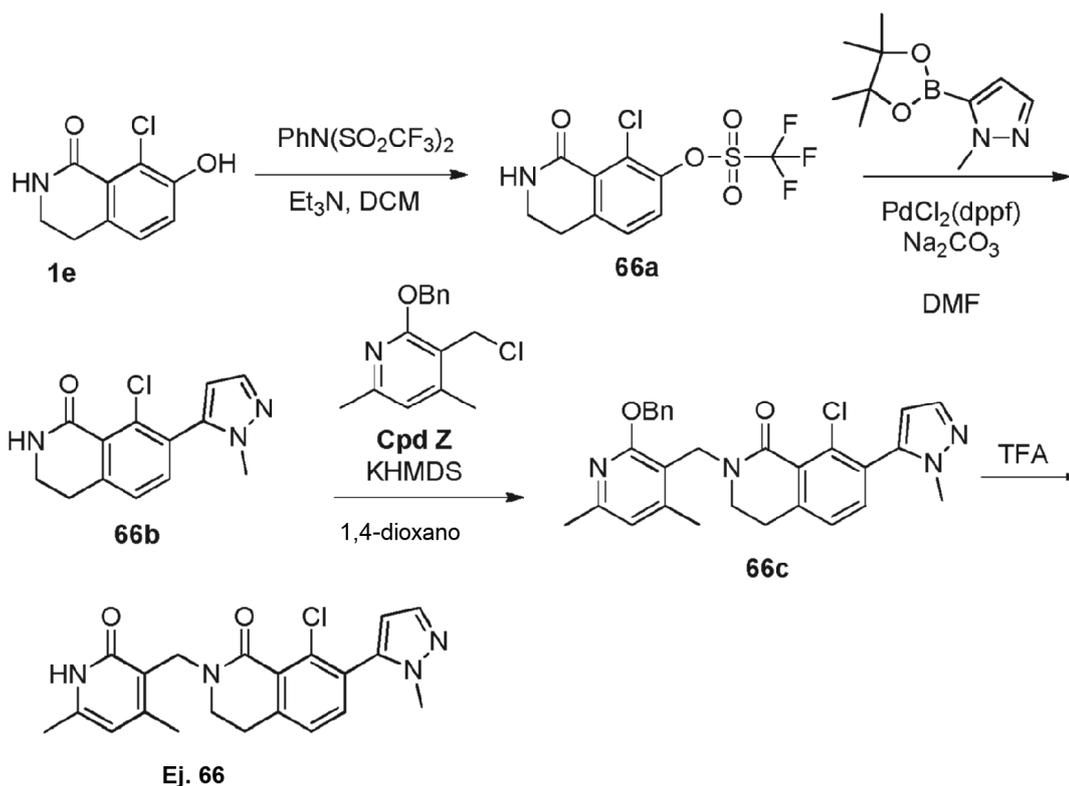
**Ejemplo 229: 5,8-dicloro-7-(1,4-dimetil-1,2,3-triazol-5-il)-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona**



## Ejemplo 229

- A una mezcla de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**253 g**, 500 mg, 0,96 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (**CAS: 1047637-17-1**, 754 mg, 1,95 mmol) en un tubo de microondas se le añadieron 1,4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (I) (28 mg, 0,14 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (160 mg, 0,14 mmol). La solución se desgasificó usando una corriente de gas argón y se continuó desgasificando durante 10 minutos. El vial de microondas se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 125 °C durante 2 horas en irradiación de microondas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1, Fr: 0,5) mostró aproximadamente el 50 % de **253 g** restante. Sin embargo, el calentamiento adicional no resultó fructífero. La mezcla se diluyó con *tert*-butil metil éter (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 para producir -[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-dicloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**229a**, 108 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,76 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 1,35 Hz, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,30 - 3,34 (m, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H) EM: 446,1 [M+1].
- Una solución de **229a** (1,1 g, 2,1 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (25 ml) y se agitó a 45 °C durante 3 horas. La TLC (diclorometano/metanol = 10:1, Fr: 0,5) mostró que la reacción estaba completada. La mezcla se concentró y se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso (4 x 50 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 10: 1 diclorometano metanol) para proporcionar 5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Ejemplo 229**, 514 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,73 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3 H), 3,77 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). EM: 446,1 [M+1].

**Ejemplo 66:** 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



A una solución de 8-cloro-7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**1e**, 535 mg, 2,71 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron N-feniltrifluorometanosulfonimida (870 mg, 2,44 mmol) y Et<sub>3</sub>N (630 mg, 6,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar trifluorometanosulfonato de 8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo (**66a**, 795 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo.

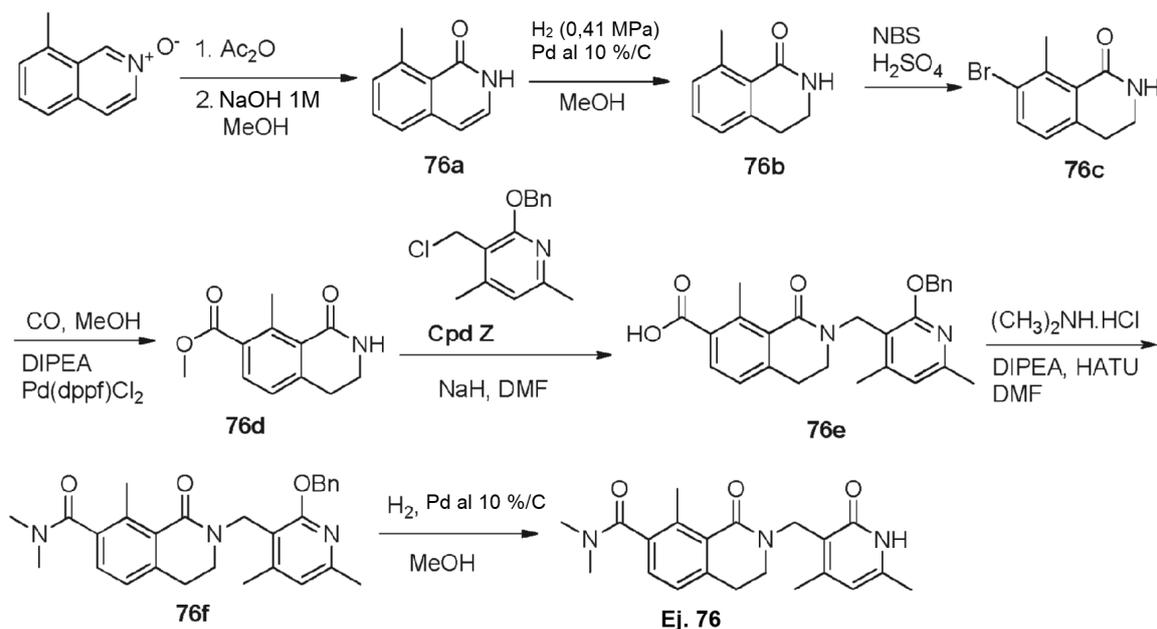
A una solución de trifluorometanosulfonato de 8-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo (**66a**, 300 mg, 0,910 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (205 mg, 0,956 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (74,3 mg, 0,0910 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (289 mg, 2,73 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> y se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 y se purificó por cromatografía preparativa para dar 8-cloro-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**66b**, 48 mg, 20 %) en forma de un aceite.

Una solución de 8-cloro-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**66b**, 48,0, 0,180 mmol), 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 71,7 mg, 0,274 mmol) y KHMDS (182 mg, 0,915 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (10 ml), la solución se extrajo con EtOAc (10 ml), la capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía prep. para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**66c**, 60 mg, 67 %) en forma de un aceite incoloro.

Una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**66c**, 60 mg, 0,12 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía prep. para dar el compuesto del título (**Ejemplo 66**, 8,5 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,46 - 3,50 (m, 2 H) 2,91 (t, J = 5,83 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H); EM 397,0 [M + 1].

## 25 Procedimiento E

**Ejemplo 76:** 2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-7-carboxamida



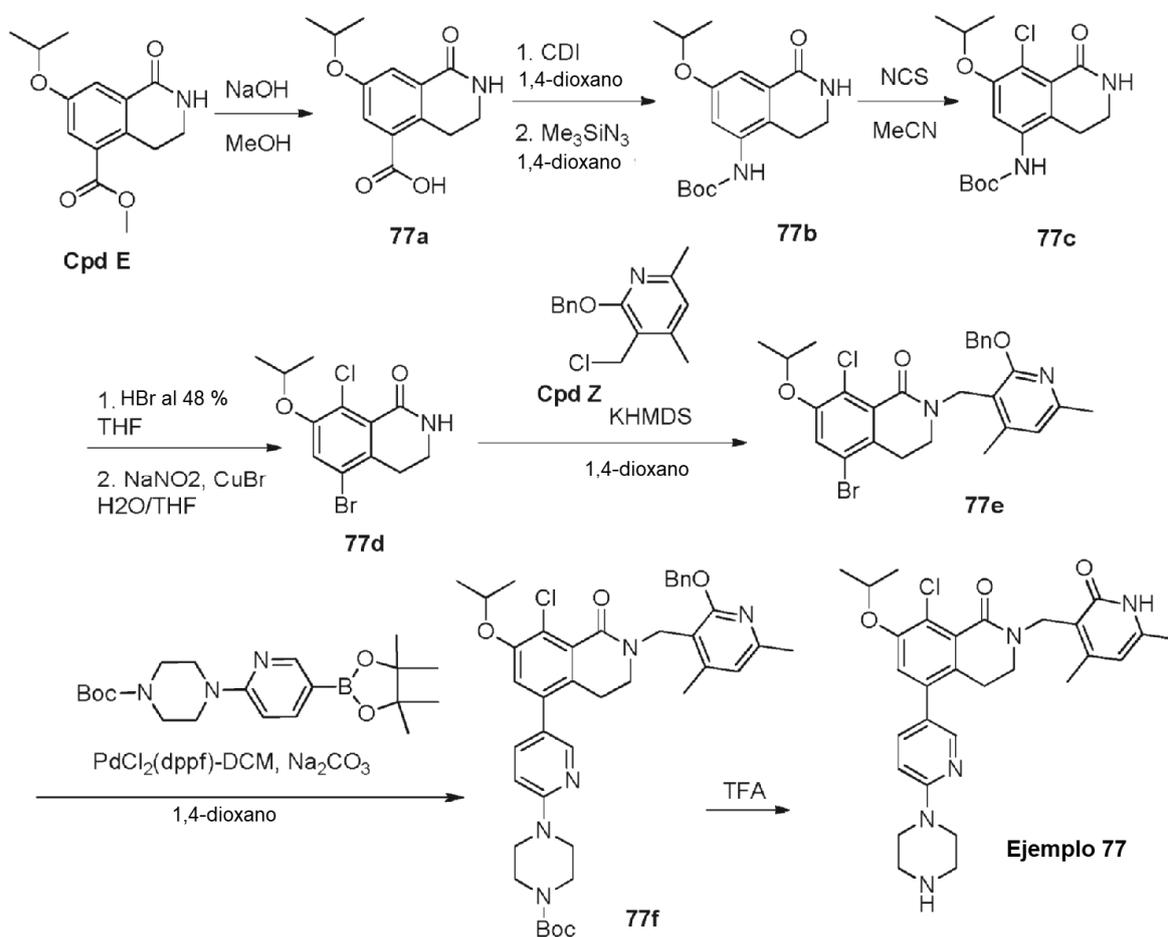
- Una solución de 2-óxido de 8-metilisoquinolina (1,4 g, 8,8 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (20 ml). A la mezcla de reacción se le añadió NaOH ac. (20 ml, 1 M). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 3:1) para dar 8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (**76a**, 1 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- Una mezcla de 8-metilisoquinolin-1(2H)-ona (**76a**, 1 g, 6,29 mmol) y Pd al 10 %/C (0,5 g) en MeOH (20 ml) se hidrogenó en H<sub>2</sub> (0,41 MPa) a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**76b**, 1 g, -100 %) en forma de un sólido de color gris.
- A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. enfriado (10 ml) se le añadió 8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**76b**, 1 g, 6,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió NBS (1,1 g, 6,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (30 ml) con agitación. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar 7-bromo-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**76c**, 0,63 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.
- Una mezcla de 7-bromo-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**76c**, 0,6 g, 2,5 mmol), DIPEA (2 ml) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,12 g) en MeOH (20 ml) se agitó en CO (4 MPa) a 120 °C durante 48 horas en un autoclave de 50 ml. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar 8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (**76d**, 0,41 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.
- A una solución en agitación de 8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (**76d**, 100 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (0,032 g, 1,32 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió 1-(benziloxi)-2-(clorometil)-3,5-dimetilbenzilo 2-(clorometil)-3,5-dimetilfenil éter (**Cpd Z**, 180 mg, 0,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para obtener ácido 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico (**76e**, 120 mg, 61 %) en forma de una goma amarilla.
- A una solución de ácido 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico (**76e**, 120 mg, 0,28 mmol), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH·HCl (34 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (181 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió HATU (214 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (**76f**, 80 mg, 63 %) en forma de una goma incolora.

- 5 Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (**76f**, 80 mg, 0,175 mmol) y Pd al 10 %/C (10 mg) en MeOH (10 ml) se hidrogenó en un globo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH = 5:1) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 76**, 32 mg, 49,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,22-7,2 (d, 1H), 7,17-7,15 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,9-2,85 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM 367,9 [M+H].

### Procedimiento F

**Ejemplo 77: 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona**



- 15 A una solución de 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (**Cpd E**, 1,00 g, 3,80 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaOH (3,00 ml, 12,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se disolvió en MeOH (30 ml) y se neutralizó con HCl 1 M a pH = 2-3. Se formaron los precipitados, se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en un horno a 60 °C al vacío para dar ácido 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico (**77a**, 918 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 A una suspensión de ácido 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico (**77a**, 1,76 g, 7,06 mmol) en dioxano anhidro (100 ml) se le añadió CDI (1,43 g, 8,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después, se agitó a 100 °C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió TMSA (1,50 ml, 10,8 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas, se añadió t-butanol (25,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente y concentrarse al vacío, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc

al 0-100 %/heptanos) para dar [1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (**77b**, 958 mg, 42 %) en forma de un sólido.

5 Una solución de [1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (**77b**, 875 mg, 2,73 mmol) y NCS (401 mg, 3,00 mmol) en MeCN (80 ml) se agitó a 75 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente y concentrarse al vacío, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/heptanos) para dar [8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (**77c**, 893 mg, 92 %) en forma de un sólido.

10 A una solución de [8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]carbamato de *terc*-butilo (**77c**, 500 mg, 0,282 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HBr (10,0 ml, 88,4 mmol, solución acuosa al 48 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió CuBr (303 mg, 2,11 mmol), seguido de la adición de NaNO<sub>2</sub> (1,07 ml, 1,55 mmol, solución 100 mg/ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/heptanos) para dar 5-bromo-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**77d**, 188 mg, 42 % en dos etapas) en forma de un sólido.

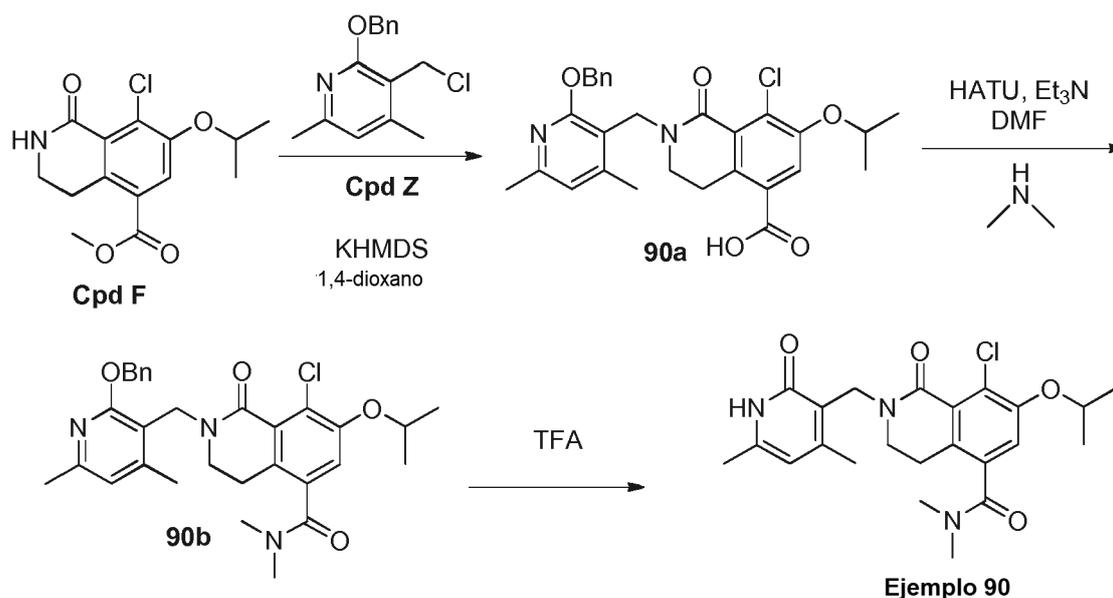
20 A una solución de 5-bromo-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**77d**, 188 mg, 0,590 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se le añadió KHMDS (2,00 ml, 2,00 mmol). Tras la adición, se formó una pasta de color rojo oscuro. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 170 mg, 0,649 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 %/heptanos) para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-bromo-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**77e**, 140 mg, 44 %).

25 Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-bromo-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**77e**, 60 mg, 0,110 mmol), 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (64 mg, 0,164 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 µl, 0,400 mmol, solución 2 M), PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (9 mg, 0,011 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 120 °C en microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/heptanos) para dar 4-{5-[2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**77f**, 46 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido.

35 Una mezcla de 4-{5-[2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**77f**, 46 mg, 0,063 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrarse los volátiles al vacío, el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (**Ejemplo 77**, 5,0 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,09 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 4 H), 3,35 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 2,92 - 3,02 (m, 4 H), 2,75 (t, J = 6,06 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,36 (d, J = 5,81 Hz, 6 H); EM 536,3 [M+H].

#### Procedimiento G

45 **Ejemplo 90: 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-N,N-dimetil-1-oxo-7-propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida**



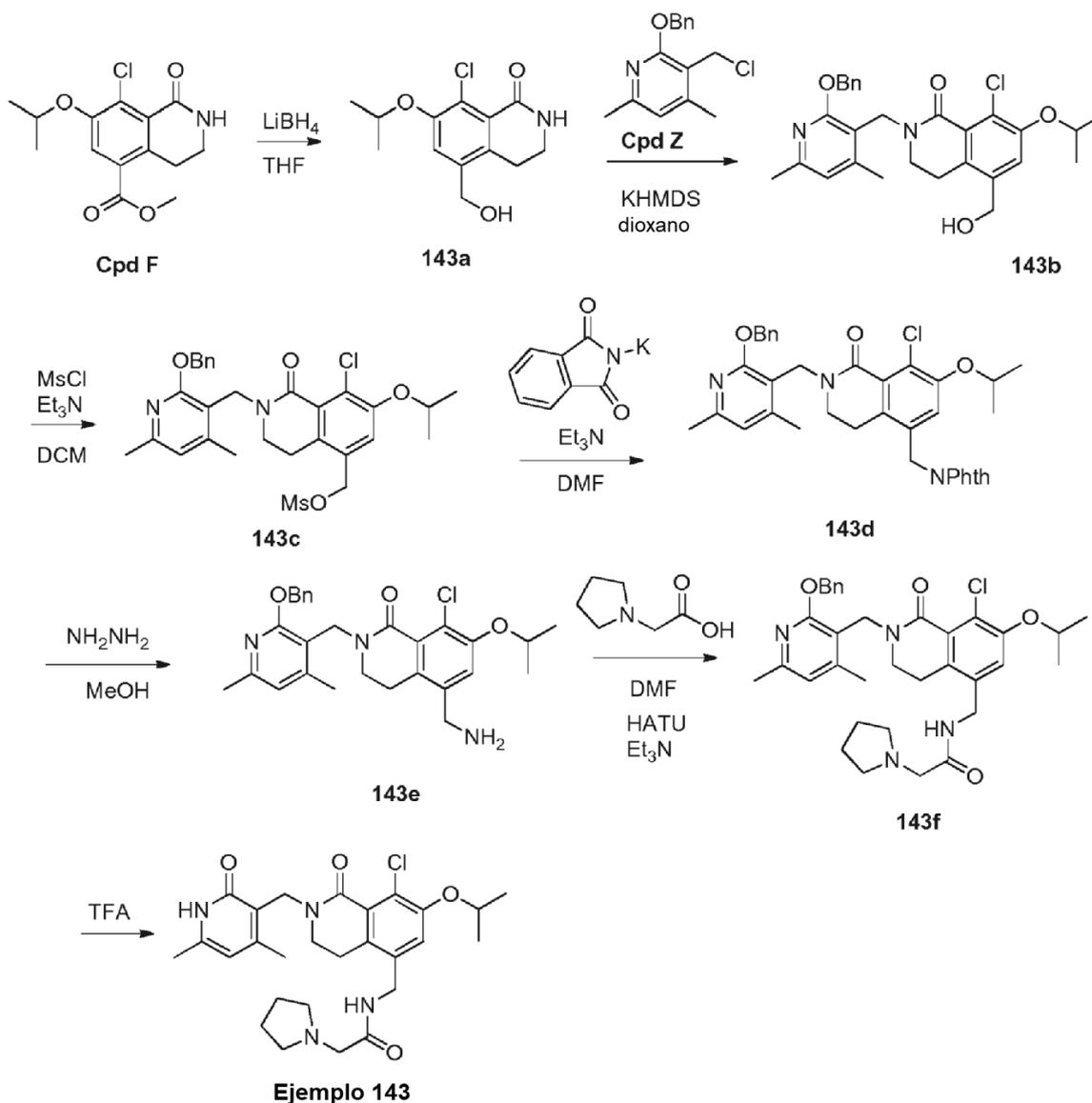
5 A una mezcla de 8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxilato de metilo (**Cpd F**, 92,0 mg, 0,310 mmol) y 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 97,1 mg, 0,371 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió KHMDS (308 mg, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 3-4 usando HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml) y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/EtOAc) para dar ácido 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxílico (**90a**, 52 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un aceite.

10 A una solución de ácido 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxílico (**90a**, 17 mg, 0,033 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron trietilamina (0,023 ml, 0,165 mmol) y HATU (14 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió dimetilamina-HCl (4,10 mg, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y el sólido que precipitó se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-*N,N*-dimetil-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamida (**90b**, 16 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 Una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-*N,N*-dimetil-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamida (**90b**, 16 mg, rendimiento del 89 %) y TFA (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (**Ejemplo 90**, 11 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,15 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,65 - 4,71 (m, 1 H) 4,56 (s a, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,57 (s a, 2 H) 2,17 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 1,28 (s, 3H) 1,28 (s, 3H); EM: 446,1 [M+1].

#### Modificaciones del Procedimiento G

25 **Ejemplo 143.** N-({8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il}metil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida



**Cpd F** se redujo usando borohidruro de litio en condiciones convencionales para proporcionar el intermedio de alcohol primario, **143a**, que se hizo reaccionar con Cpd Z en las condiciones del Procedimiento G para proporcionar la lactama N-alquilada **143b**. El hidroxilo libre en **143b** se convirtió en mesilato **143c** en condiciones convencionales y después se sometió a desplazamiento nucleófilo con ftalimida potásica para proporcionar la amina protegida **143d**. La desprotección de la ftalimida con hidrazina dio la amina primaria **143e**, que se acopló con ácido 1-pirrolidinacético usando HATU para proporcionar amida **143f**. El tratamiento de **143f** con TFA en las condiciones del Procedimiento G para retirar el resto de éter bencílico proporcionó el compuesto del **Ejemplo 143**: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) d ppm 8,34 (s a, 1 H) 8,24 (t, J = 5,87 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 4,50 - 4,55 (m, 1 H) 4,24 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 3,33 - 3,36 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 2,71 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 2,50 (s a, 4 H) 2,15 (s, 3 H) 2,13 (s, 2 H) 1,69 (s a, 4 H) 1,28 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 515 [M + 1].

Los **Ejemplos 94, 95, 96 y 144** se prepararon de manera análoga al Ejemplo 143, mediante el acoplamiento de enlace de amida del intermedio de amina **143e** con el ácido carboxílico apropiado, seguido de la retirada del éter bencílico con TFA como en el Procedimiento G.

Los **Ejemplos 100, 102, 106 y 254** se prepararon del intermedio mesilato **143c** por desplazamiento nucleófilo con la amina apropiada en condiciones convencionales, seguido de la retirada del éter bencílico con TFA como en el Procedimiento G.

El **Ejemplo 92** se preparó mediante la retirada del éter de bencilo en el intermedio **143b** con TFA, como en el Procedimiento G.

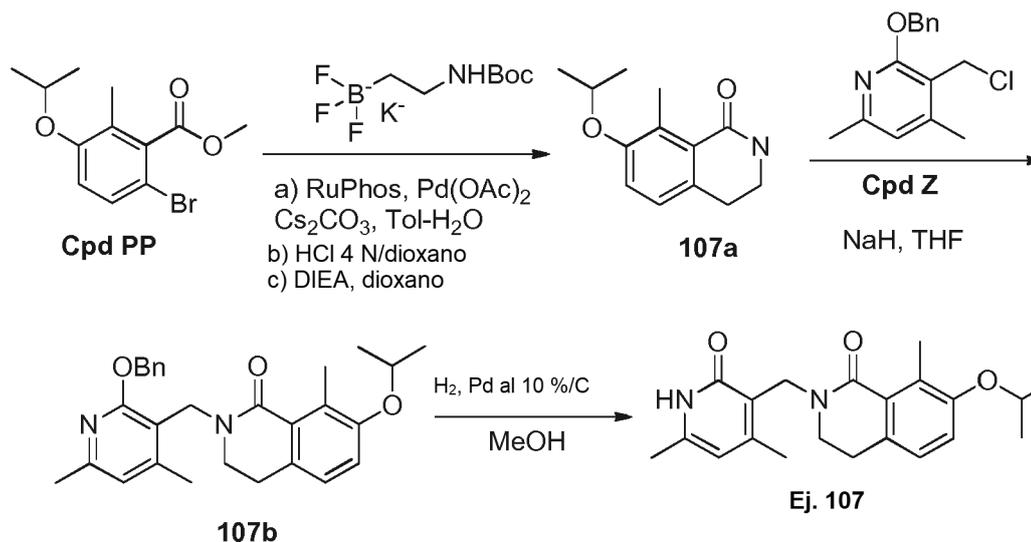
Los **Ejemplos 97, 98, 99 y 103** se prepararon mediante la O-alkilación del intermedio **143b** con un haluro de alquilo

adecuado, seguido de la retirada del éter bencílico con TFA como en el Procedimiento G.

El **Ejemplo 91** y **101** se prepararon mediante la oxidación del intermedio **143b** para proporcionar el intermedio carboxaldehído, adición de un nucleófilo apropiado centrado en carbono y la retirada del éter bencílico con TFA como en el Procedimiento G.

## 5 Procedimiento H

**Ejemplo 107:** 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



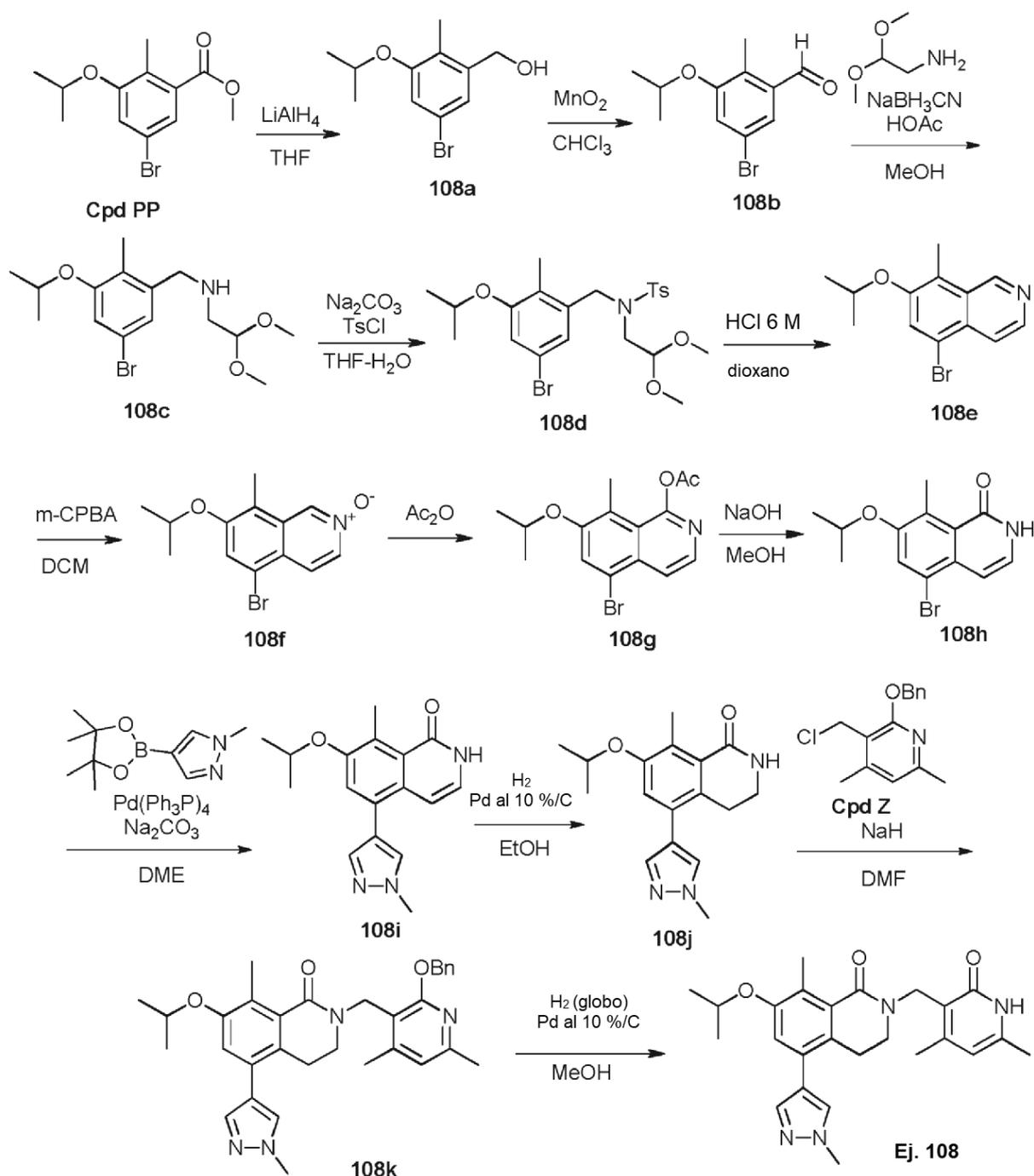
Una mezcla de 6-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**Cpd PP**, 154 mg, 0,536 mmol), {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}(trifluoro)borato potásico (269 mg, 1,07 mmol, 2 equiv.) y carbonato de cesio (613 mg, 1,88 mmol) en una mezcla 3:1 de tolueno:agua (2,22 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadieron acetato de paladio (7,2 mg, 0,032 mmol) y RuPhos (30,5 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se desgasificó con N<sub>2</sub>, después se calentó a 95 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se acidificó con ácido clorhídrico al 10 % acuoso a pH~6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptanos, 0-100 %). El sustrato se disolvió en diclorometano (2 ml) y ácido clorhídrico 4 N en dioxano anhidro (0,3 ml) y se agitó durante 16 horas, después se concentró hasta un aceite al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml), después se añadió diisopropiletilamina (25 µl). La mezcla se calentó a 80 °C durante 50 horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptanos, 0-100) para dar 8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**107a**, 18,6 mg, 15,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución a 0 °C de 8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**107a**, 30 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (0,46 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (18 mg, 0,45 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 43 mg, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml), después se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptanos, 0-100), para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**107b**, 46 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**107b**, 46 mg, 0,10 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) en metanol (3 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera usando un globo durante 26 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/heptanos, 50/50 - 100/0 después EtOAc/MeOH, 100/0 - 70/30), para dar el compuesto del título (**Ejemplo 107**, 27 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s a, 1 H), 7,05 - 7,01 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,58 (s, 2H), 4,51 (td, J = 5,9, 12,1 Hz, 1 H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,25 (d, J = 5,9 Hz, 6H); EM 355 (M + H).

## Procedimiento I

**Ejemplo 108:** 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



5 A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (1,90 g, 50,2 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió gota a gota 5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**Cpd PP**, 17,0 g, 65,6 mmol) en THF (40 ml) a  $-5^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaOH}$  al 20 % (10 ml) a  $-5^\circ\text{C}$  y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con  $\text{EtOAc}$  (3 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar [5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)fenil]metanol (**108a**, 8 g, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 A una solución de [5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)fenil]metanol (**108a**, 25,0 g, 96,5 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (300 ml) se le añadió  $\text{MnO}_2$  (42,0 g, 487 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzaldehído (**108b**, 18 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzaldehído (**108b**, 4,5 g, 18 mmol) y 2,2-dimetoxietanamina (2,2 g, 21 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,4 g, 22 mmol) y  $\text{HOAc}$  (1 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La

mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para obtener N-[5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)bencil]-2,2-dimetoxietanamina (**108c**, 3,5 g, 58 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 A una mezcla de N-[5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)bencil]-2,2-dimetoxietanamina (**108c**, 3,5 g, 10 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 15 mmol) en THF (40 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) se le añadió TsCl (2,0 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc=5:1) para dar N-[5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)bencil]-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenceno-sulfonamida (**108d**, 4,7 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

- 15 Una mezcla de N-[5-bromo-2-metil-3-(propan-2-iloxi)bencil]-N-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbencenosulfonamida (**108d**, 4,7 g, 9,4 mmol) en HCl 6 M (75 ml) y 1,4-dioxano (75 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante 18 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y la solución acuosa se basificó a pH 8-9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (s). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolina (**108e**, 1,6 g, 61 %) en forma de un aceite de color pardo.

- 20 A una solución de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolina (**108e**, 1,60 g, 5,71 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió m-CPBA (1,47 g, 8,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHSO<sub>3</sub> (ac., 2 x 20 ml), NaOH ac. al 10 % (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para dar 2-óxido de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolina (**108f**, 1,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color pardo.

- 25 Una solución de 2-óxido de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolina (**108f**, 1,3 g, 4,4 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para dar acetato de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1-ilo (**108 g**, 0,28 g, 17 %).

- 30 A una solución de acetato de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1-ilo (**108 g**, 0,28 g, 0,83 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOH 1 M (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua y el pH se ajustó a 4-5 con HCl 1 M. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona (**108 h**, 0,21 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 35 Una mezcla de 5-bromo-8-metil-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona (**108 h**, 150 mg, 0,507 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (210 mg, 1,01 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (29 mg, 0,025 mmol) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (1 ml) y DME (5 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en el microondas durante 35 minutos. La mezcla de reacción se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona (**108i**, 0,14 g, 92,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 40 Una mezcla de 8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)isoquinolin-1(2H)-ona (**108i**, 0,14 g, 0,47 mmol) y Pd al 10 %/C (0,3 g) en EtOH (20 ml) se hidrogenó en H<sub>2</sub> (1,6 MPa) a 80 °C durante 48 horas en un autoclave de 50 ml. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**108j**, 0,11 g, 78,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

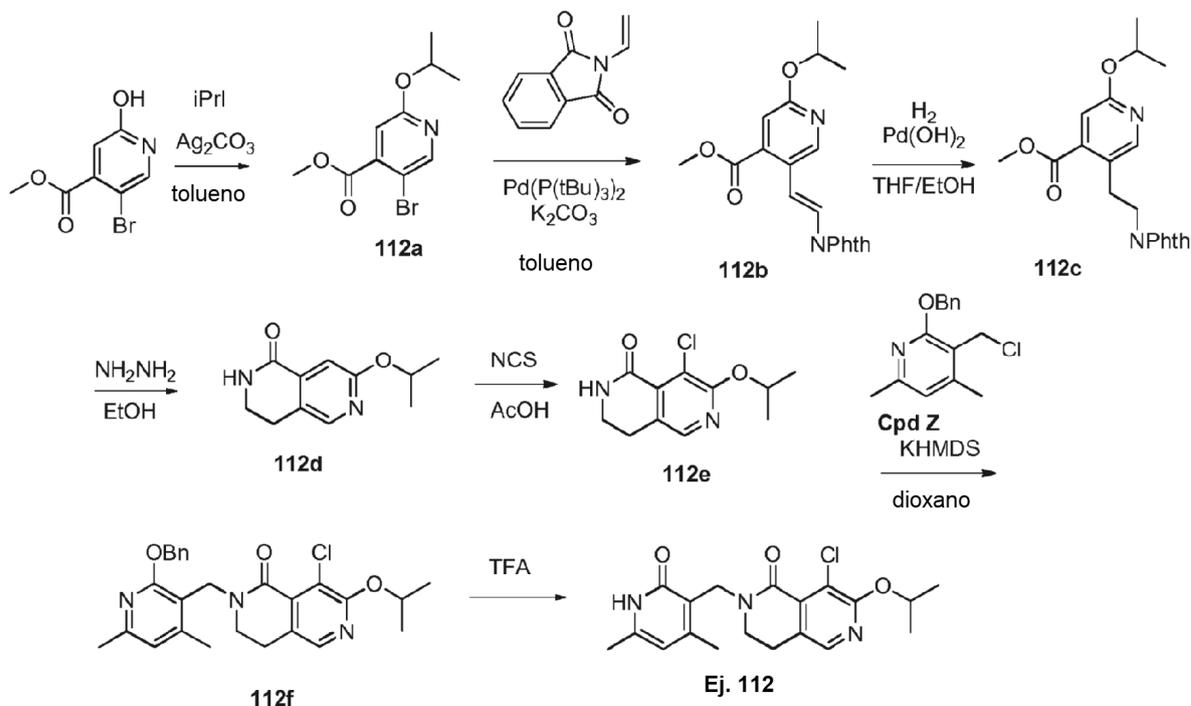
- 45 A una solución en agitación de 8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**108j**, 60 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (9,6 mg, 0,4 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 30 minutos, se añadió 1-(benciloxi)-2-(clorometil)-3,5-dimetilbenceno bencil 2-(clorometil)-3,5-dimetilfenil éter (**Cpd Z**, 115 mg, 0,44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**108k**, 40 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 55 Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**108k**, 40 mg, 0,076 mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg) en MeOH (10 ml) se hidrogenó en un globo de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 108**, 19 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,11 (s,

1H), 4,78 (s, 3H), 4,6-4,57 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,82-2,81 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 5H), 1,34-1,32(d, 6H); EM 435,2 [M+H].

### Procedimiento J

5 **Ejemplo 112: 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona**



10 Una solución de 5-bromo-2-hidroxipiridin-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 12,9 mmol), yoduro de isopropilo (3,30 g, 19,4 mmol) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (4,66 g, 16,8 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. El sólido se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-20 % acetato de etilo/heptanos) para dar 5-bromo-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112a**, 3,5 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

15 A una solución de 5-bromo-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112a**, 3,40 g, 12,4 mmol) y N-vinylftalimida (2,58 g, 14,9 mmol) en tolueno (124 ml), se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,19 g, 37,2 mmol) seguido de  $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$  (0,400 g, 0,775 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), la capa orgánica se separó y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-80 %, acetato de etilo/heptanos) para dar 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etenil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112b**, 1,56 g, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 Una solución de 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etenil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112b**, 1,56 g, 4,26 mmol) en THF/EtOH (25 ml/5 ml) se hidrogenó en un H-Cube con catalizador de Wilkinson (1 MPa, 75 °C, 18 horas). El disolvente se retiró al vacío y la goma resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-50 %/heptanos) para dar 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112c**, 0,63 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 A 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**112c**, 0,630 g, 1,71 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,850 ml, 17,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos de color blanco se recogieron por filtración y se aclararon con EtOH. Las aguas madre se concentraron y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml), después la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-80 %/heptanos) para dar 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (**112d**, 337 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 Una solución de 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (**112d**, 75 mg, 0,36 mmol) y NCS (498 mg, 3,64 mmol) en AcOH (3 ml) se calentó a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se retiró AcOH al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-80 %/heptanos) para dar 8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (**112e**, 60 mg, 68 %) en forma

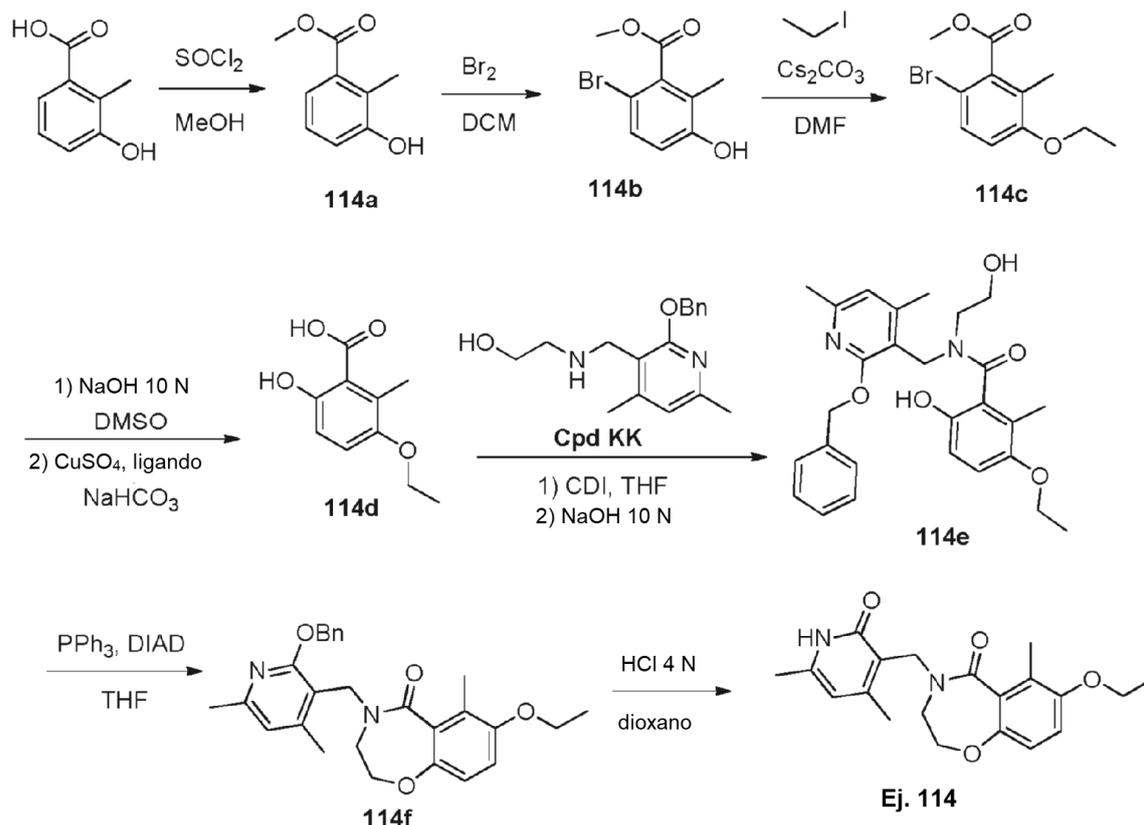
de un sólido de color blanco.

A una mezcla de 8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2*H*)-ona (**112e**, 60,0 mg, 0,250 mmol) y 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 78 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió KHMDS en THF (1,0 M, 1,24 ml, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2*H*)-ona (**112f**, 22 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-cloro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2*H*)-ona (**112f**, 22 mg, 0,05 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó en MeOH (1 ml). La solución se neutralizó por NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (1,5 ml) y el producto se purificó por TLC prep. (EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (**Ejemplo 112**, 8 mg, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (s, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,75 (t, J = 6,17 Hz, 2 H) 3,43 (t, J = 6,17 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,21 - 5,30 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 11,56 (s a, 1 H); EM 376,2 [M + 1].

### Procedimiento K

**Ejemplo 114: 4-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona**



A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (3,80 g, 25,0 mmol) en metanol (3,0 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (3,00 ml, 41,2 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y los sólidos resultantes se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac.). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**114a**, 3,49 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

A una solución de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**114a**, 3,557 g, 21,40 mmol) en diclorometano (100 ml) en un baño de hielo seco/acetonitrilo (~-45 °C) se le añadió bromo (1,15 ml, 22,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -45 °C durante 2 horas antes de añadirse Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (sat. ac., 2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa de diclorometano se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato

de etilo al 0-40 %/heptano) para dar 6-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**114b**, 4,8 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 A una solución de 6-bromo-3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**114b**, 0,701 g, 2,86 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,997 g, 3,0 mmol) y después yodoetano (0,400 ml, 5,00 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). La capa de acetato de etilo se concentró al vacío para dar 6-bromo-3-etoxi-2-metilbenzoato de metilo (**114c**, 0,75 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite transparente.

10 Una solución de 6-bromo-3-etoxi-2-metilbenzoato de metilo (**114c**, 0,298 g, 1,09 mmol) en DMSO (4 ml) se trató con NaOH 10 M (1,0 ml, 10 mmol) y se calentó a 95 °C. Después de 1 hora, el éster se hidrolizó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato sódico (0,850 g, 10,1 mmol) y agua (3 ml). La suspensión se sometió ultrasonidos hasta ser homogénea. Se añadió una solución de sulfato de cobre (II) (0,0348 g, 0,218 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,071 ml, 0,44 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar ácido 3-etoxi-6-hidroxi-2-metilbenzoico (**114d**, 0,168 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de salmón.

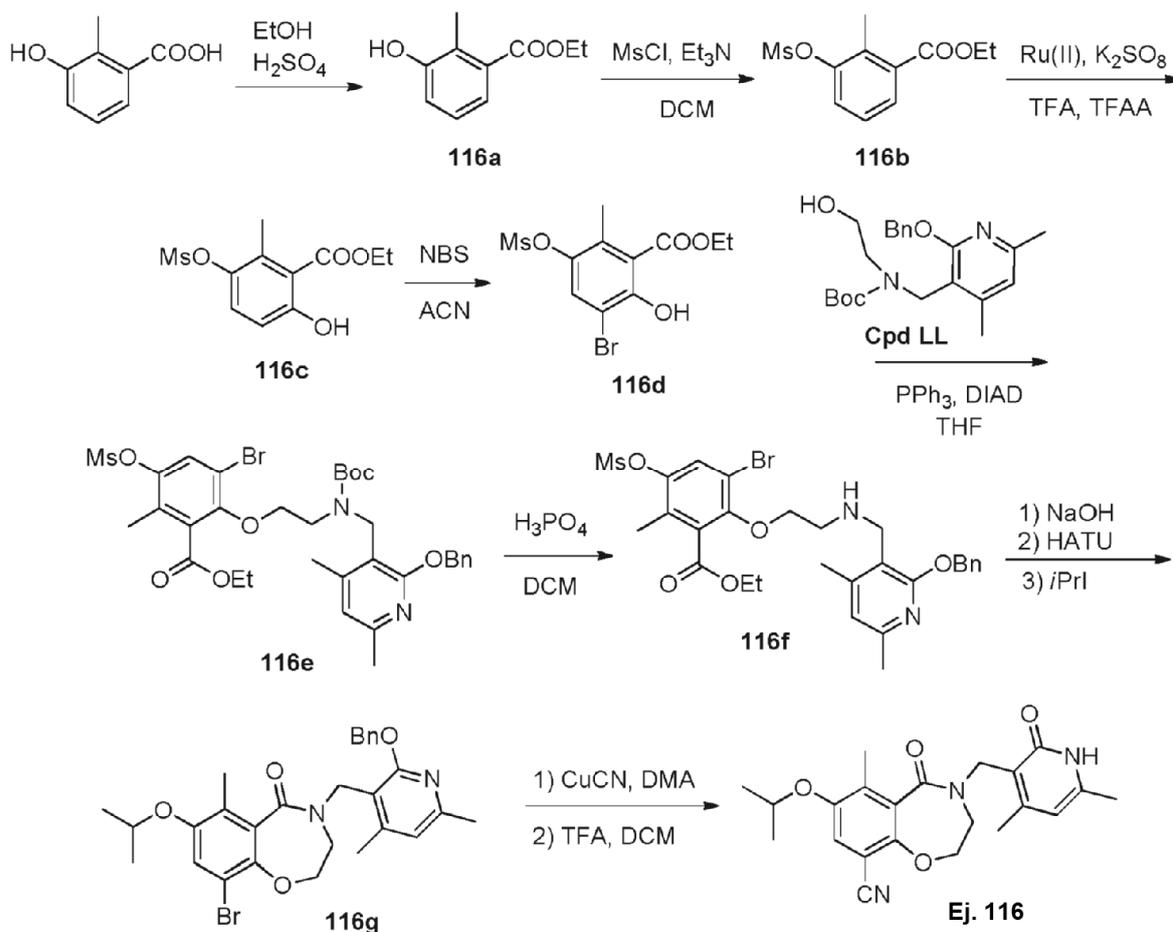
15 A una solución de ácido 3-etoxi-6-hidroxi-2-metilbenzoico (**114d**, 0,168 g, 0,856 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,155 g, 0,91 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 2-([2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)amino)etanol (**Cpd KK**, 330 mg, 1,10 mmol). Después se continuó calentando a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH 10 M (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-80 %/diclorometano) para dar N-([2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-3-etoxi-6-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida (**114e**, 0,274 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 Una solución de trifenilfosfina (0,176 g, 0,671 mmol) en THF (5 ml) en un baño de hielo se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,140 ml, 0,67 mmol) gota a gota. Después de 10 minutos, se añadió en una porción N-([2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-3-etoxi-6-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida (**114e**, 0,155 g, 0,334 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante una noche y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (0-40 % acetato de etilo/heptano) para dar 4-([2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**114f**, 0,087 g, 58 %) en forma de un aceite espeso transparente.

30 Una solución de 4-([2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**114f**, 0,085 g, 0,19 mmol) en HCl 4 N en dioxano (5,0 ml, 20 mmol) se agitó a 45 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo de color amarillo resultante se disolvió en DMSO caliente (1,5 ml). Se añadió una pequeña cantidad de MeOH (1 ml) y un sólido de color blanco comenzó a precipitar de la solución. La suspensión se dejó durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (**Ejemplo 114**, 0,061 g, rendimiento del 90 %) en forma de polvo de color blanco brillante. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (c, J = 6,97 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,32 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,38 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,91 Hz, 3H); EM 357 [M + H]<sup>+</sup>.

## Procedimiento L

**Ejemplo 116:** 4-([4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil)-6-metil-5-oxo-7-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-9-carbonitrilo



5 A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (2,0 g, 13 mmol) en etanol absoluto (20 ml) se le añadió ácido sulfúrico (2,0 ml, 37 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 3-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (**116a**, 2,4 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 A una solución enfriada (0 °C) de 3-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (**116a**, 2,4 g, 13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,8 ml, 33 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/Heptano) para dar 2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116b**, 3,0 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 A una solución de 2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116b**, 3,0 g, 12 mmol) en ácido trifluoroacético (35 ml) y anhídrido trifluoroacético (15 ml) se le añadió persulfato potásico (3,5 g, 13 mmol) y dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,36 g, 0,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/Heptano) para dar 6-hidroxi-2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116c**, 1,3 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 A una solución de 6-hidroxi-2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116c**, 1,3 g, 4,8 mmol) en acetonitrilo (63 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,1 g, 6,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/Heptano) para dar 3-bromo-2-hidroxi-6-metil-5-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116d**, 1,3 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de 3-bromo-2-hidroxi-6-metil-5-[(metilsulfonil)oxi]benzoato de etilo (**116d**, 593 mg, 1,5 mmol),

trifenilfosfina (0,50 g, 1,9 mmol) y ((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (**Cpd LL**, 0,54 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,40 ml, 1,9 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/Heptano) para dar 2-(2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-bromo-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoato de etilo (**116e**, 0,58 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

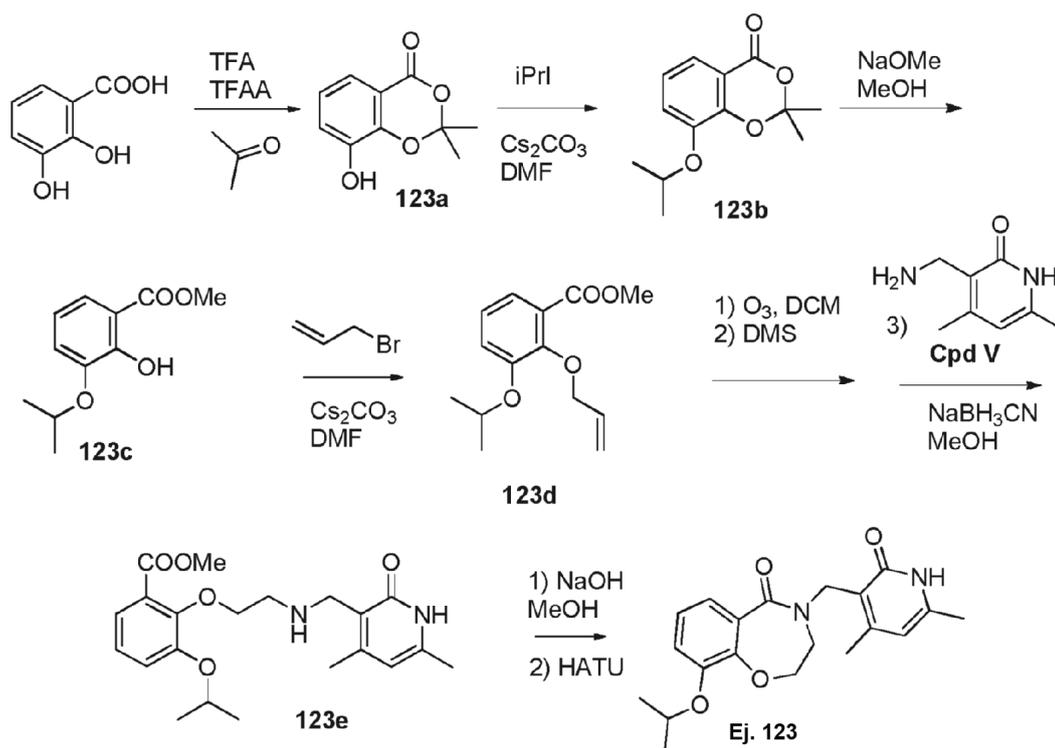
A una solución de 2-(2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-bromo-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoato de etilo (**116e**, 0,58 g, 0,80 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido fosfórico al 85 % (0,20 ml, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió ácido fosfórico al 85 % (0,20 ml, 2,8 mmol) adicional y se continuó agitando durante 2 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/Heptano) para dar 2-(2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etoxi)-3-bromo-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoato de etilo (**116f**, 0,25 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido pegajoso transparente.

A una solución de 2-(2-(((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etoxi)-3-bromo-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoato de etilo (**116f**, 0,54 g, 0,86 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (50 % en agua, 0,73 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 1 hora, después se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH ~ 4. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, después se recogió en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml). Se añadieron *N,N*-diisopropiletil amina (0,38 ml, 2,2 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,39 g, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción en bruto se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) y carbonato de cesio (0,51 g, 1,6 mmol) y 2-yodopropano (0,12 ml, 1,2 mmol) se añadieron. La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/Heptano) para dar 4-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-9-bromo-7-isopropoxi-6-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (**116g**, 242 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido pegajoso transparente.

A una solución de 4-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-9-bromo-7-isopropoxi-6-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (**116g**, 98 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2 ml) se le añadió cianuro cuproso (50 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió cianuro cuproso adicional (25 mg, 0,26 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con *tert*-butil metil éter (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se recogió en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (**Ejemplo 116**, 13 mg, rendimiento del 19 %). RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47 (s, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,58-4,69 (m, 3H), 4,12 (s a, 2H), 2,19 (d, J = 12,91 Hz, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,02 Hz, 6H); EM 396 [M + H].

#### 45 Procedimiento M

**Ejemplo 123:** 4-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-9-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona



Se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (42,0 ml, 300 mmol) a una solución enfriada (-5 °C) de ácido 2,3-dihidroxibenzoico (8,30 g, 53,9 mmol) en ácido trifluoroacético (83 ml), con agitación. Después, se añadió gota a gota acetona (14,0 ml, 190 mmol) durante 27 minutos y la mezcla se agitó y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Los volátiles se concentraron al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se añadió lentamente a una solución agitada rápidamente de bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) para dar 8-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (**123a**, 3,55 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Se añadió carbonato de cesio (5,46 g, 16,6 mmol) a una solución de 8-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (**123a**, 1,50 g, 7,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (31 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos antes de añadirse 2-yodopropano (1,00 ml, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos, después se repartió entre agua desionizada (30 ml) y acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) para dar 2,2-dimetil-8-(propan-2-iloxi)-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (**123b**, 1,41 g, rendimiento del 77 %) en forma de un gel incoloro que lentamente cristalizó a un sólido de color blanco.

Una solución de 2,2-dimetil-8-(propan-2-iloxi)-4*H*-1,3-benzodioxin-4-ona (**123b**, 1,40 g, 5,92 mmol) en metanol (12 ml) se trató con metóxido sódico en metanol (0,5 M, 24 ml, 12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, 40 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre una solución de cloruro de amonio (sat., ac., 20 ml) y acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**123c**, 1,24 g, rendimiento del 93 %) en forma de un líquido incoloro.

Se añadió carbonato de cesio (2,05 g, 6,2 mmol) a una solución de 2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**123c**, 539 mg, 2,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (9,6 ml), lo que hizo que se formase una pasta espesa. Se añadió bromuro de alilo (0,25 ml, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua desionizada (15 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) para dar 3-(propan-2-iloxi)-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoato de metilo (**123d**, 474,5 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro.

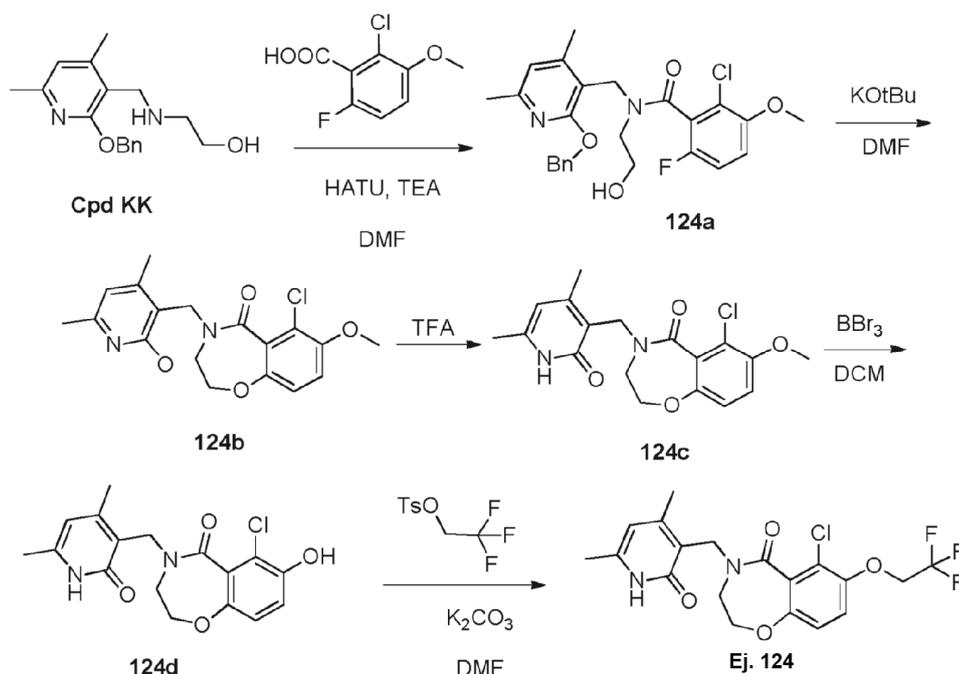
Se burbujeó ozono a través de una solución enfriada (-78 °C) de 3-(propan-2-iloxi)-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoato de metilo (**123d**, 438,1 mg, 1,75 mmol) en diclorometano (17,5 ml) hasta que se obtuvo un color violeta-azul persistente (aproximadamente 5 minutos). Se burbujeó nitrógeno en la solución durante 3 minutos, lo que hizo que el color se desvaneciera, después se añadió sulfuro de dimetilo (1,0 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre una solución de carbonato

sódico (sat., ac., 10 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el residuo en bruto. Este aldehído en bruto se disolvió en metanol (10,0 ml) y se trató con clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (**Cpd V**, 334 mg, 1,87 mmol) a temperatura ambiente durante cinco minutos, después, se añadió cianoborohidruro sódico (332 mg, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre agua desionizada (10 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (EtOH + NH<sub>4</sub>OH al 5 % en acetato de etilo) para dar 2-(2-[[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino]etoxi)-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**123e**, 76 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un vidrio incoloro.

Una solución de 2-(2-[[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino]etoxi)-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (**123e**, 76,2 mg, 0,196 mmol) en metanol (5,0 ml) se agitó con hidróxido sódico (1,0 M ac., 0,800 ml, 0,800 mmol) durante 28 horas a temperatura ambiente, después se añadió una solución acuosa 4,0 M de hidróxido sódico (0,5 ml, 2,0 mmol) y la agitación se continuó durante 25 horas a temperatura ambiente. La CLEM mostró que una porción del material se había ciclizado espontáneamente, mientras que algo de material permaneció sin ciclizar. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se acidificó a pH~2 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración por succión. Las aguas madre se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío y se combinaron con un precipitado. La capa acuosa se liofilizó y el residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (6,0 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de 0,2 micrómetros para retirar las sales inorgánicas y después se trató con trietilamina (0,08 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 87,0 mg, 0,23 mmol) durante 20 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se repartió entre agua desionizada (5 ml) y acetato de etilo (3 x 15 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. Este lote se combinó con el primer lote del producto y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título, 4-[[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-9-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona (**Ejemplo 123**, 11 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s a, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,51 (sept, J = 6,03 Hz, 1 H), 4,01 (t, J = 5,38 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,38 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,11 Hz, 6H). EM: 357 [M+H].

#### Procedimiento N

**Ejemplo 124: 6-cloro-4-[[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona**



A una solución de ácido 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-benzoico (1,00 g, 4,89 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadieron HATU (2,30 g, 5,85 mmol) y TEA (1,36 ml, 9,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió 2-[[[2-(benciloxi)-4,6-dimetil-piridin-3-il)metil]-amino]-etanol (**Cpd KK**, 1,47 g, 5,12 mmol) en forma de un sólido en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar N-[[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-2-cloro-6-fluoro-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida (**124a**, 2,31 g, 100 %) en forma de una

goma.

5 A una solución de N-(2-benciloxi-4,6-dimetil-piridin-3-ilmetil)-2-cloro-6-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida (**124a**, 2,31 g, 4,88 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió KOtBu (solución 1 M en THF, 12,2 ml, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/EtOAc) para dar 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124b**, 668 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido.

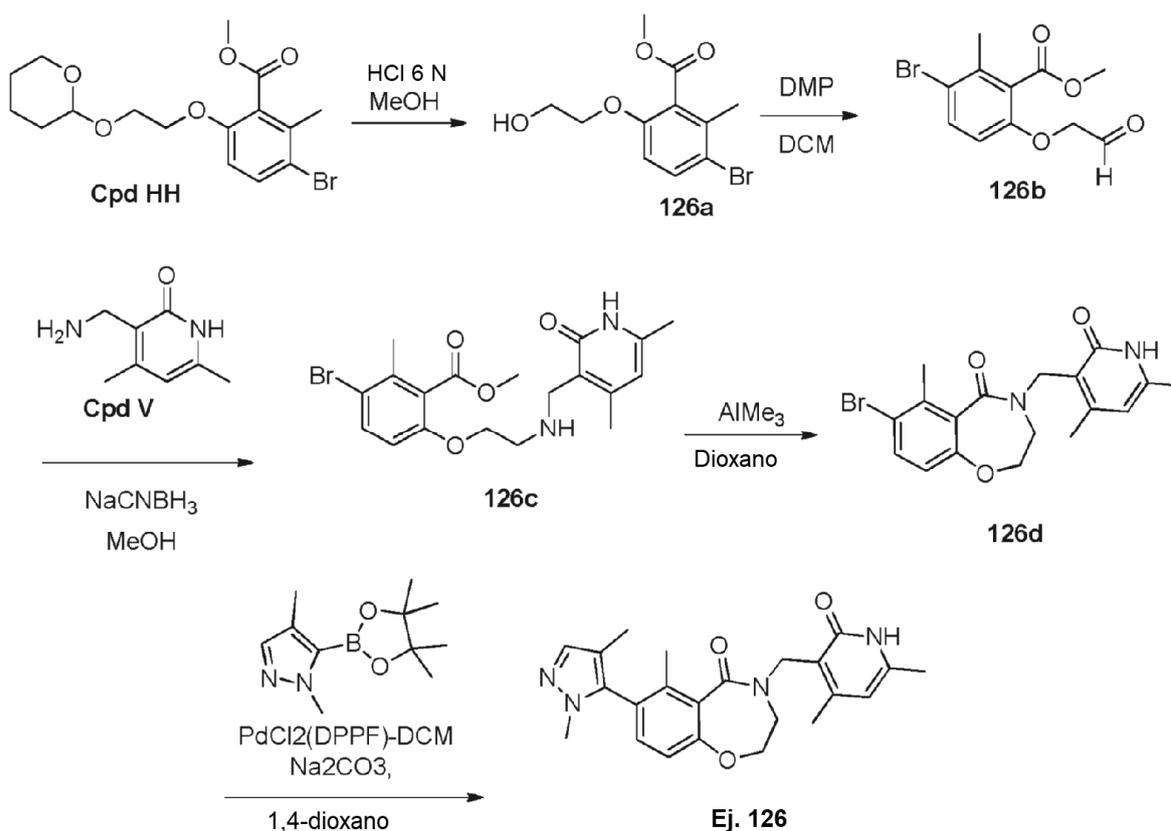
10 Una mezcla de 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124b**, 636 mg, 1,40 mmol) en TFA (10 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre éter (100 ml) y bicarbonato sódico (100 ml). La fase orgánica se separó, y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124c**, 503 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 A una solución a 0 °C de 6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124c**, 500 mg, 1,38 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió lentamente una solución de BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM, 4,00 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se inactivó con agua y se diluyó adicionalmente con agua hasta 100 ml. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml).  
20 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124d**, 456 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido.

25 Una mezcla de 6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**124d**, 100 mg, 0,287 mmol), 2,2,2-trifluoro-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (73,0 mg, 0,287 mmol), carbonato potásico (79,0 mg, 0,574 mmol) y DMF anhidra (6 ml) se calentó a 150 °C durante 45 minutos en el microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/EtOAc) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 124**, 18 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco.  
30 <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s a, 1 H), 7,33 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,84 (c, J = 8,60 Hz, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,02 (s a, 2 H), 3,41 (s a, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H); EM 431,1 [M + 1].

#### Procedimiento O

**Ejemplo 126:** 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona



Una solución de 3-bromo-2-metil-6-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]-benzoato de metilo (**Cpd HH**, 162 mg, 0,434 mmol) en MeOH (4 ml) se trató con HCl 6 N (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró al vacío hasta 1 ml y la solución se repartió entre DCM (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (sat., ac., 25 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para dar 3-bromo-6-(2-hidroxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**126a**, 138 mg, rendimiento del 110 %) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 3-bromo-6-(2-hidroxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**126a**, 126 mg, 0,436 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (192 mg, 0,429 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se purificó directamente por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/ EtOAc) para dar 3-bromo-2-metil-6-(2-oxoetoxi)benzoato de metilo (**126b**, 111 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite transparente.

A una solución de 3-bromo-2-metil-6-(2-oxoetoxi)benzoato de metilo (**126b**, 109 mg, 0,380 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió **Cpd V** (122 mg, 0,538 mmol). La suspensión se sometió a ultrasonidos hasta que la mezcla de reacción fue homogénea. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de añadirse cianoborohidruro sódico (59 mg, 0,800 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (25 ml). La capa de agua se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 3-bromo-6-(2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino)etoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**126c**, 161 mg, 83 %) en forma de una espuma de color blanco.

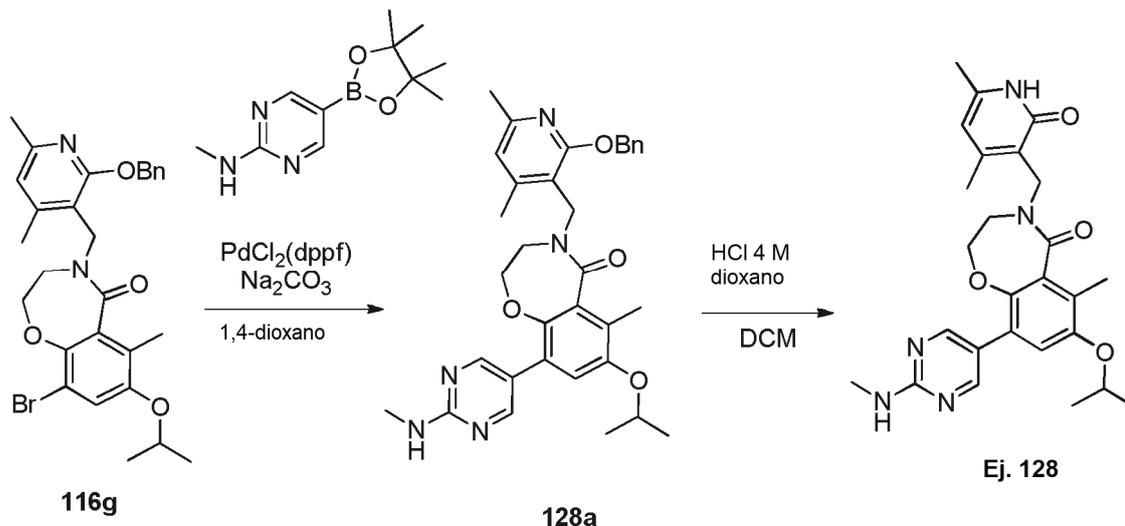
A una solución de 3-bromo-6-(2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino)etoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**126c**, 134 mg, 0,317 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió trimetilaluminio (2,0 M en heptanos, 32,0 mg, 0,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se calentó a 55 °C durante 2 horas y después a 75 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se agitó vigorosamente con EtOAc (25 ml) y sales de Rochell de solución ac. al 10 %. Una vez que la mezcla se volvió homogénea, las capas se separaron y la capa orgánica se purificó directamente por cromatografía en columna (gel de sílice, (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) en EtOAc) para dar 7-bromo-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**126d**, 36 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color castaño claro.

Una suspensión de 7-bromo-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**126d**, 36 mg), 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34 mg, 0,092 mmol) y carbonato sódico (2 M ac., 32 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos. La mezcla de reacción se trató con PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-DCM (8,2 mg, 0,010 mmol) y se calentó a 100 °C en el microondas

durante 1 hora, después a 120 °C en el microondas durante un adicional de 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en DCM (25 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (**Ejemplo 126**, 7 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,44 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); EM 407,1 [M + 1].

#### Procedimiento P

**Ejemplo 128:** 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona

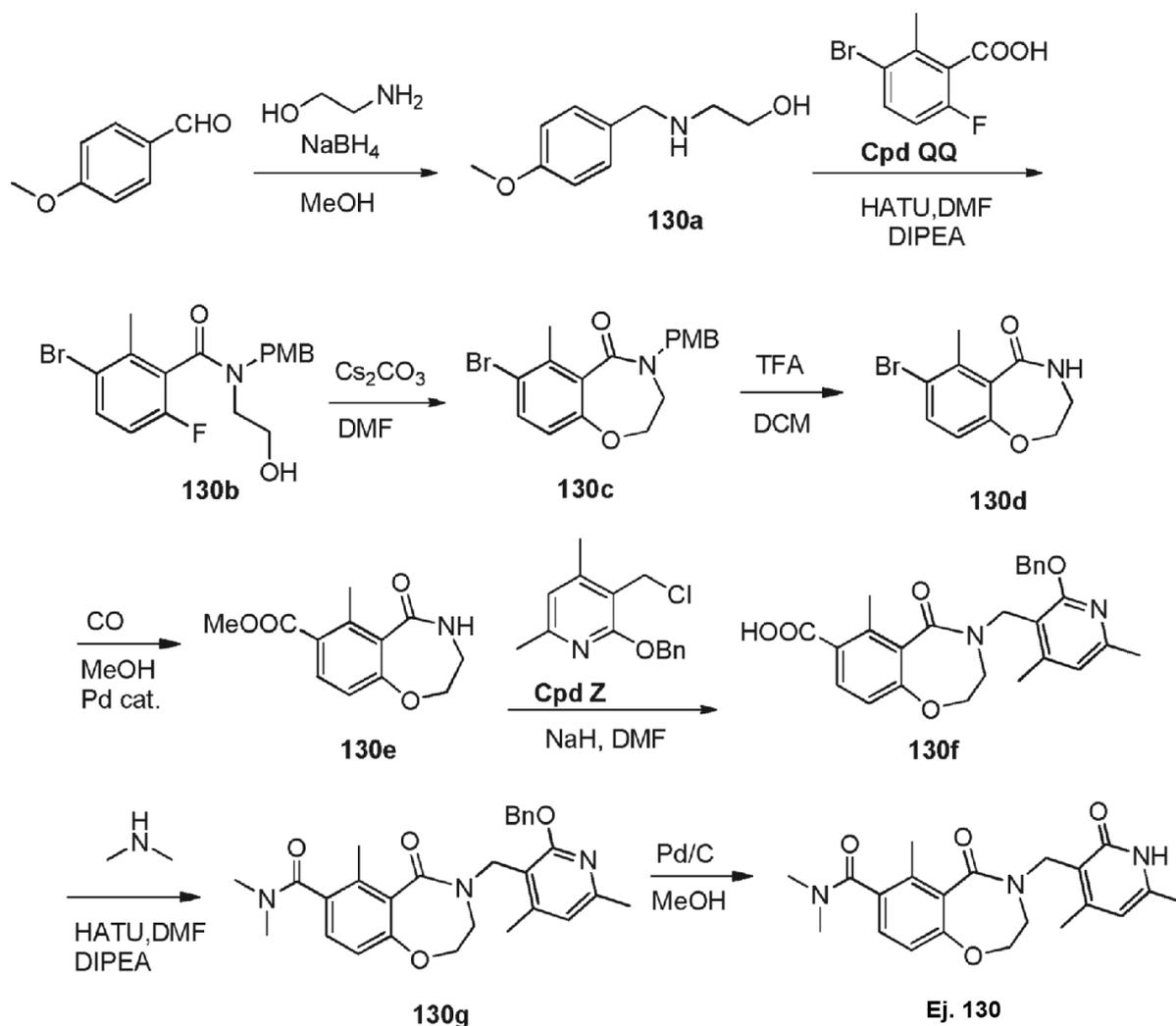


Una solución de 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-9-bromo-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**116 g**, 121 mg, 0,224 mmol), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (52,7 mg, 0,224 mmol) y carbonato sódico (2,0 M, 71,2 mg, 0,672 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se desgasificó (N<sub>2</sub>) durante 5 min, después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (50,0 mg, 0,0610 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/EtOAc) para dar 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**128a**, 94 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**128a**, 94 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (**Ejemplo 128**, 40 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (s, 2H), 7,19 (c, J = 4,63 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,59-4,69 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,31 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (d, J = 2,27 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 6,06 Hz, 6H); EM 478,2 [M + 1].

#### Procedimiento Q

**Ejemplo 130:** 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N,N,6-trimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamida



Una mezcla de 4-metoxibenzaldehído (10 g, 74 mmol), 2-aminoetanol (4,9 g, 81 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (9,3 g, 110 mmol) en MeOH (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C. A la mezcla se le añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (3,3 g, 88 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2-[(4-metoxibencil)amino]etanol (**130a**, 20 g) en forma de un aceite de color pardo.

A una solución de ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoico (**Cpd QQ**, 4,8 g, 2,4 mmol), 2-[(4-metoxibencil)amino]etanol (**130a**, 5,5 g, 23 mmol) y DIPEA (8 g, 62 mmol) en DMF seca (80 ml) se le añadió HATU (12 g, 31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (130 ml). La solución se lavó con salmuera (4 x 60 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 2/1) para dar 3-bromo-6-fluoro-N-(2-hidroxiethyl)-N-(4-metoxibencil)-2-metilbenzamida (**130b**, 4 g, 48,8 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-N-(2-hidroxiethyl)-N-(4-metoxibencil)-2-metilbenzamida (**130b**, 5,00 g, 12,6 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8,20 g, 25,3 mmol) en DMF seca (60 ml) se agitó a 65 °C durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 60 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 5/1) para dar 7-bromo-4-(4-metoxibencil)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**130c**, 2,8 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de 7-bromo-4-(4-metoxibencil)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**130c**, 2,8 g, 7,4 mmol) en TFA (30 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 3/1) para dar 7-bromo-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (7-bromo-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (**130d**, 1,2 g, 63 %) en forma de un sólido de color pardo.

Una mezcla de 7-bromo-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (7-bromo-6-metil-3,4-dihidro-1,4-

benzoxazepin-5(2*H*)-ona (**130d**, 0,80 g, 3,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,80 g, 6,3 mmol) en MeOH (40 ml) se desgasificó con CO y la mezcla se agitó a 100 °C a 4 MPa durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1/1) para dar 6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilato de metilo (**130e**, 0,34 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

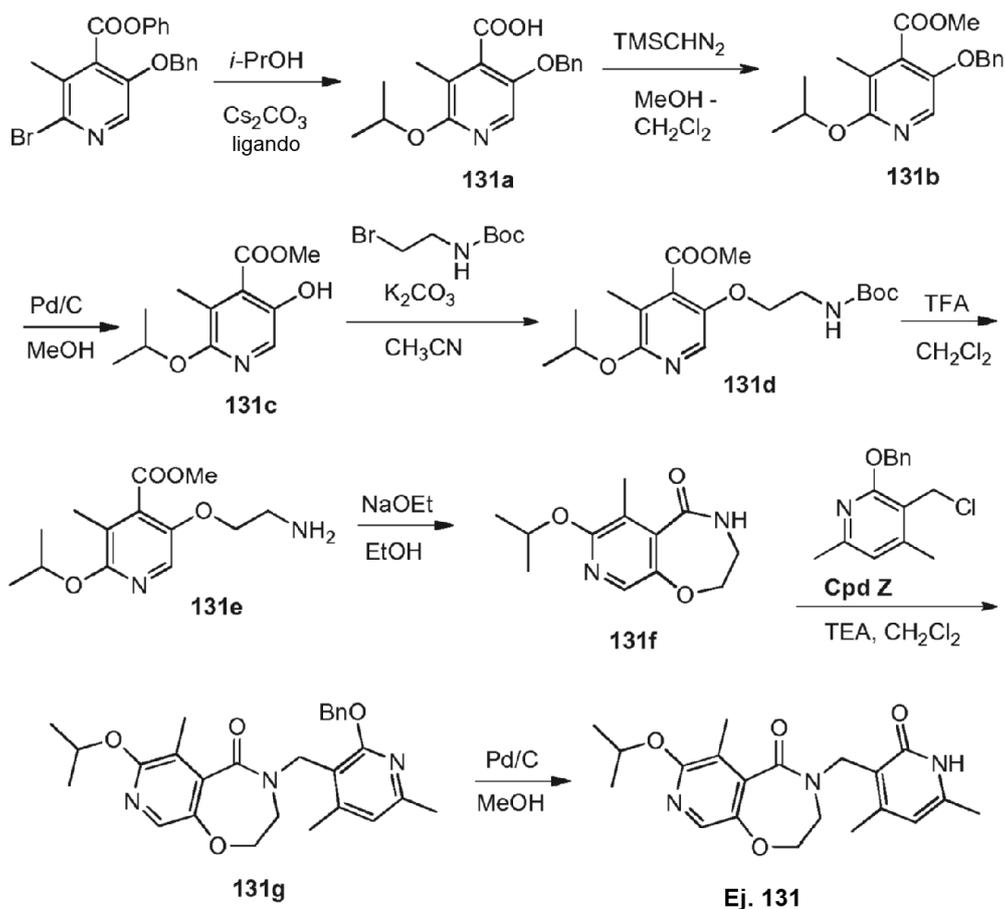
A una solución de 6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilato de metilo (**130e**, 0,10 g, 0,45 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió NaH (54 mg, 1,36 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, se le añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 0,20 g, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH 3 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar ácido 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxílico (**130f**, 0,17 g, 84,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

A una solución de ácido 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxílico (**130f**, 0,17 g, 0,38 mmol), clorhidrato de dimetilamina (47 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,25 g, 1,90 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (0,29 g, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H<sub>2</sub>O (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1/1) para dar 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-*N*,6-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamida (**130 g**, 0,17 g, 94,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una mezcla de 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-*N*,6-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamida (**130 g**, 0,17 g, 0,36 mmol) y Pd/C (93 mg) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente en un globo de H<sub>2</sub> durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (**Ejemplo 130**, 130 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 11,34 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,90-4,86 (d, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,36-2,35 (d, 6H), 2,27 (s, 3H); EM 256,8 [M+H].

#### Procedimiento R

**Ejemplo 131: 4-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona**



Una suspensión de 5-(benciloxi)-2-bromo-3-metilpiridin-4-carboxilato de fenilo (2,4 g, 6,0 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,1 g, 19 mmol) en *i*-PrOH (36 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 2 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,31 g, 0,34 mmol) y *t*-Bu-BippyPhos (0,34 g, 0,66 mmol, cas: 894086-00-1). La mezcla se calentó en el microondas a 115 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron NaOH 4 M (7 ml) y MeOH (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron EtOAc (60 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH 4 y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron al vacío para dar ácido 5-(benciloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxílico (**131a**, 1,1 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

A una solución de ácido 5-(benciloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxílico (**131a**, 1,4 g, 4,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (50 ml) y MeOH seco (5 ml) se le añadió gota a gota  $\text{TMSCHN}_2$  (2,6 ml, 5,1 mmol, 2M en hexano) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 10/1) para dar 5-(benciloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131b**, 1,1 g, 75 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de 5-(benciloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131b**, 1,1 g, 3,5 mmol) y Pd/C (0,5 g) en MeOH (60 ml) se hidrogenó en un globo de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-hidroxi-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131c**, 0,7 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Una mezcla de 5-hidroxi-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131c**, 0,70 g, 3,1 mmol), (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butil (0,76 g, 3,4 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,86 g, 6,2 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (24 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  y se calentó a reflujo durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (40 ml) y EtOAc (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 10/1) para dar 5-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi}-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131d**, 0,74 g, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 5-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi}-3-metil-2-(propan-2-iloxy)piridin-4-carboxilato de metilo (**131d**, 0,74 g, 2,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 5-(2-aminoetoxi)-3-metil-2-(propan-2-

iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**131e**, 1,4 g) en forma de un aceite de color pardo.

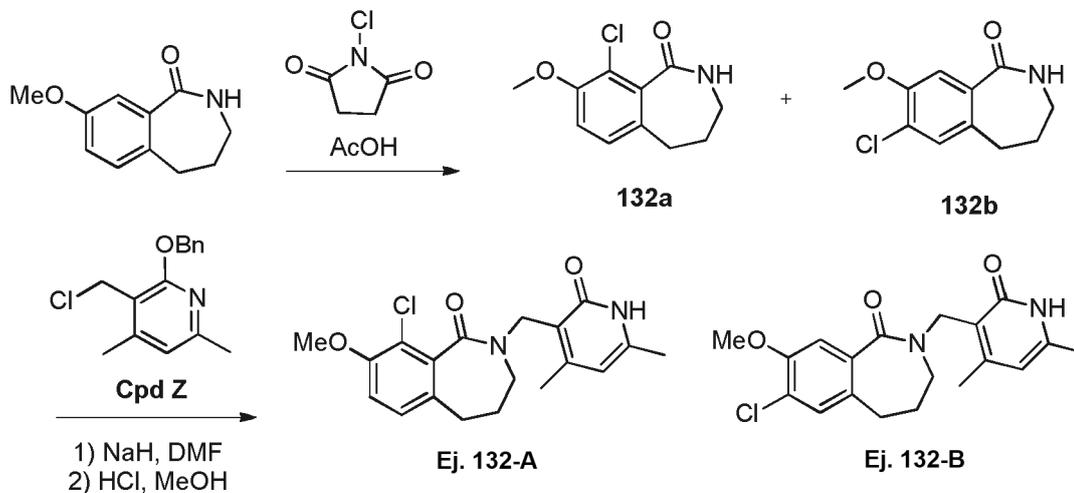
Una mezcla de 5-(2-aminoetoxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilato de metilo (**131e**, 1,2 g, 2,2 mmol) y NaOEt (3,0 g, 45 mmol) en EtOH seco (60 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar 6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**131f**, 0,34 g) en forma de un sólido de color pardo.

A una solución de 6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**131f**, 70 mg, 0,30 mmol) en DMF seca (6 ml) se le añadió NaH (36 mg, 0,90 mmol, 60 % en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 155 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (20 ml). La solución se lavó con salmuera (5 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 10/1) para dar 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**131g**, 0,14 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de 4-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (**131g**, 140 mg, 0,30 mmol) y Pd al 10 %/C (80 mg) en MeOH (15 ml) se agitó en un globo de H<sub>2</sub> durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (**Ejemplo 131**, 110 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d): δ 11,45 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,26-5,21 (m, 1 H), 4,87 (s, 2H), 4,00-3,97 (t, 2H), 3,56-3,53 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,26 (d, 6H), 1,35-1,33 (d, 6H); EM 372,2 [M+H].

## Procedimiento S

**Ejemplo 132-A: 9-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona and Ejemplo 132-B: 7-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona**



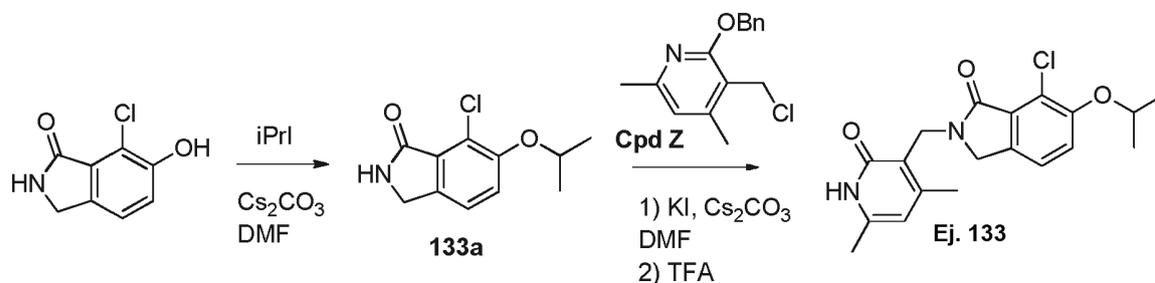
Una solución de 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (25,0 mg, 0,154 mmol) y n-clorosuccinamida (20,6 mg, 0,154 mmol) en AcOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar una mezcla de 9-cloro-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (**132a**) y 7-cloro-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (**132b**) (35 mg, 100 %) en forma de un aceite transparente.

A una mezcla de 9-cloro-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (**132a**) y 7-cloro-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona (**132b**) (35,0 mg, 0,150 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 47,1 mg, 0,180 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en un tampón NaOAc-HOAc (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió HCl (3 M en n-butanol, 0,05 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos del título (**Ejemplo 132-A**, producto que eluyó en primer lugar, 20 mg, 36 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,09-7,14 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 5,93, 14,86 Hz, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,57-2,73 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H); EM 361,1 [M + 1]; y (**Ejemplo 132-B**, producto que eluyó en segundo lugar, 4 mg, 7 %); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,09 Hz,

2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,78 (t, J = 6,66 Hz, 2H); EM 361,1 [M + 1]; en forma de un sólido de color blanco.

### Procedimiento T

**Ejemplo 133:** 7-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



5

Una mezcla de 7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (500 mg, 2,72 mmol), 2-yodopropano (556 mg, 3,27 mmol) y carbonato de cesio (1,33 mg, 4,08 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/EtOAc) para dar 7-cloro-6-isopropoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**133a**, 300 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido.

10

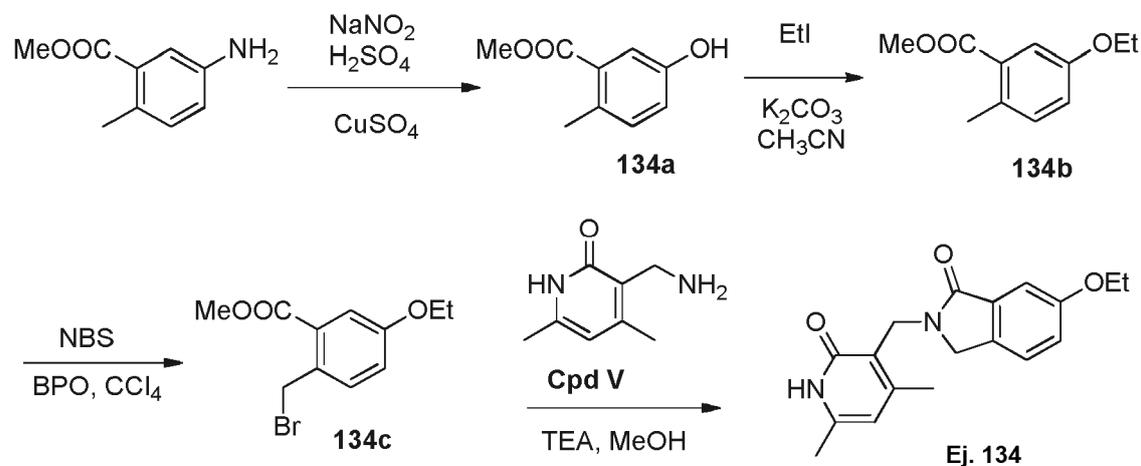
Una mezcla de 7-cloro-6-isopropoxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (**133a**, 120 mg, 0,532 mmol), 2-benciloxi-3-clorometil-4,6-dimetil-piridina (**Cpd Z**, 139 mg, 0,532 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,798 mmol) y yoduro potásico (132 mg, 0,798 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptanos/EtOAc) y el residuo se concentró al vacío. El residuo se trató con TFA a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el exceso de TFA al vacío y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/EtOAc, 1/10) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 133**, 20 mg, rendimiento del 12 % en dos etapas) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,09 (s a, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,36 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); EM 361 [M + H].

15

20

### 25 Procedimiento U

**Ejemplo 134:** 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-etoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



30

A una solución a 0 °C de 5-amino-2-metilbenzoato de metilo (6,25 g, 37,8 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) y H<sub>2</sub>O (160 ml) se le añadió NaNO<sub>2</sub> (ac., 3,78 N, 10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después de 10 minutos, la mezcla se añadió a una solución calentada a reflujo de CuSO<sub>4</sub> (1 N, 100 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**134a**, 4,2 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.

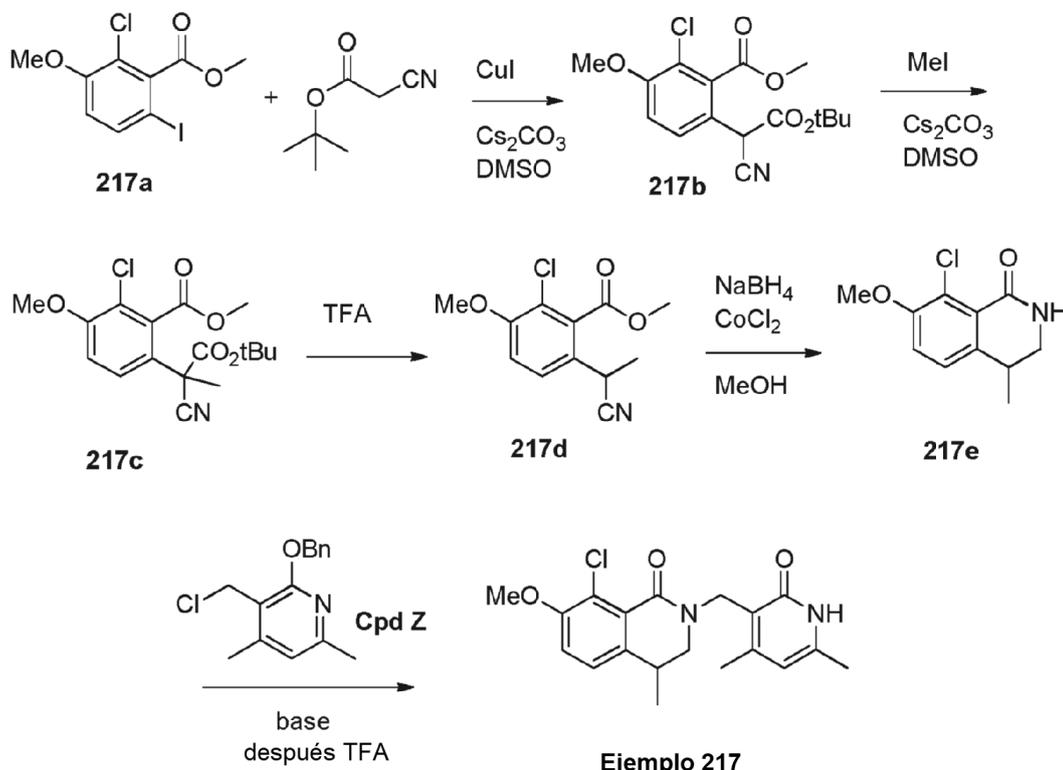
5 A una mezcla de 5-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**134a**, 0,600 g, 3,63 mmol) y yoduro de etilo (1,13 g, 7,26 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 g, 7,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaOH (2 N, 5 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar 5-etoxi-2-metilbenzoato de metilo (**134b**, 0,7 g, 99 %) en forma de un líquido de color amarillo.

10 A una solución de 5-etoxi-2-metilbenzoato de metilo (**134b**, 0,700 g, 3,61 mmol) en CCl<sub>4</sub> (12 ml) se le añadieron BPO (18,0 mg, 0,0720 mmol) y NBS (0,706 g, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y salmuera (3 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (2 N, 10 ml), H<sub>2</sub>O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para dar 2-(bromometil)-5-etoxibenzoato de metilo (**134c**, 0,85 g, 86 %) en forma de un líquido de color amarillo.

15 A una solución de 2-(bromometil)-5-etoxibenzoato de metilo (**134c**, 0,636 g, 2,33 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (**Cpd V**, 0,390 g, 2,56 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió TEA (0,258 g, 2,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH =20:1) y después se volvió a cristalizar a partir de MeOH (15 ml) para dar el compuesto del título (**Ejemplo 134**, 32,6 mg, 4,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,24-7,14 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,73 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09-4,07 (c, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,43-1,40 (t, 3H); EM 313,0 [M + 1].

#### Procedimiento V

**Ejemplo 217:** 8-Cloro-2-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



30 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-6-yodo-3-metoxi-benzoico (**217a**, 8,1 g, 24,8 mmol), cianoacetato de *tert*-butilo (7,0 g, 49,6 mmol), CuI (0,47 g, 2,48 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,1 g, 37,2 mmol) se mezclaron en 82,7 ml de DMSO. La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante una noche para proporcionar **217b**. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; se añadió yoduro de metilo (3,59 g, 24,8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 300 ml de H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc (300 ml, después 2x150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna

con EtOAc al 30 %/heptano para proporcionar 6-(1-(*tert*-butoxi)-2-ciano-1-oxopropan-2-il)-2-cloro-3-metoxibenzoato de metilo, **217c**, en forma de un aceite de color rojo (2,75 g, rendimiento del 35 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,38 (d, J = 8,93 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,93 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 1,49 (s, 9 H).

5 A una solución de **217c** (2,66 g, 7,52 mmol) en 20 ml de DCM se le añadieron 20 ml TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de H<sub>2</sub>O, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna con EtOAc al 20 %/heptanos para proporcionar 2-cloro-6-(1-cianoetil)-3-metoxibenzoato de metilo, **217d**, en forma de un aceite incoloro (300 mg, 15,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,46 (d, J = 8,68 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,68 Hz, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,89 (c, J = 7,21 Hz, 1 H) 1,61 (d, J = 7,21 Hz, 3 H).

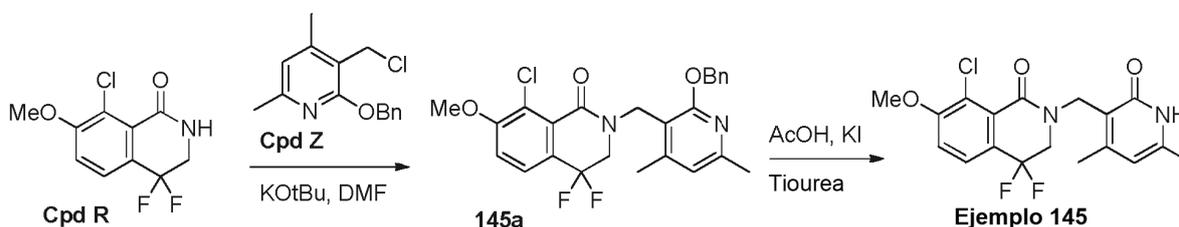
10 Se disolvieron el éster **217d** (0,35 g, 1,4 mmol) y hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (0,98 g, 4,1 mmol) en 15 ml de MeOH y la solución de color púrpura se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,26 g, 6,9 mmol) en porciones y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a 50 °C durante 36 h. El disolvente se evaporó, al residuo se le añadieron 50 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de EtOAc, se ajustó el pH a 3-4 añadiendo lentamente HCl concentrado, se sometió a ultrasonidos para asegurar que toda la sal inorgánica se disolviese y la capa acuosa se ajustó a pH 8-9 mediante KOH al 30 % y se extrajo con EtOAc 3 x 75 ml. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, se purificaron por cromatografía en columna con EtOAc al 30 %/heptano para proporcionar 8-cloro-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, **217e**, en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, rendimiento del 62 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,18 (s a, 1 H) 7,10 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,44 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,51 (dt, J = 12,41, 3,88 Hz, 1 H) 3,16 (ddd, J = 12,56, 6,14, 4,40 Hz, 1 H) 2,93 - 3,04 (m, 1 H) 1,28 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

20 A una mezcla de **217e** (50 mg, 0,22 mmol) y 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd Z**, 61 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de dioxano se le añadió KHMDS en THF (1,0 M, 0,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 20 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc 3 x 20 ml, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 100 % para proporcionar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, **217f**, en forma de un sólido de color blanco (94 mg, rendimiento del 94 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,46 (d, J = 6,85 Hz, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 3 H) 6,93 - 7,02 (m, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 5,37 - 5,50 (m, 2 H) 4,97 (d, J = 14,31 Hz, 1 H) 4,88 (d, J = 14,31 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,30 (dd, J = 12,72, 4,16 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J = 12,72, 6,11 Hz, 1 H) 2,76 (td, J = 6,54, 4,28 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,28 - 2,39 (m, 3 H) 1,00 (d, J = 6,97 Hz, 3 H).

30 A **217f** (90 mg, 0,2 mmol) se le añadió 1 ml de TFA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de TFA se retiró por presión reducida. Al residuo se le añadió 1 ml de MeOH y la solución se neutralizó mediante 1,5 ml de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del **Ejemplo 217** en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,54 (s a, 1 H) 7,23 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,36 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,64 (d, J = 13,86 Hz, 1 H) 4,55 (d, J = 13,65 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,45 (dd, J = 12,87, 3,85 Hz, 1 H) 3,20 (dd, J = 12,98, 5,50 Hz, 1 H) 2,93 (dd, J = 11,00, 5,72 Hz, 1 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,06 (d, J = 6,82 Hz, 3 H); EM: 361 [M + 1]

## Procedimiento W

**Ejemplo 145:** 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4,4-difluoro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



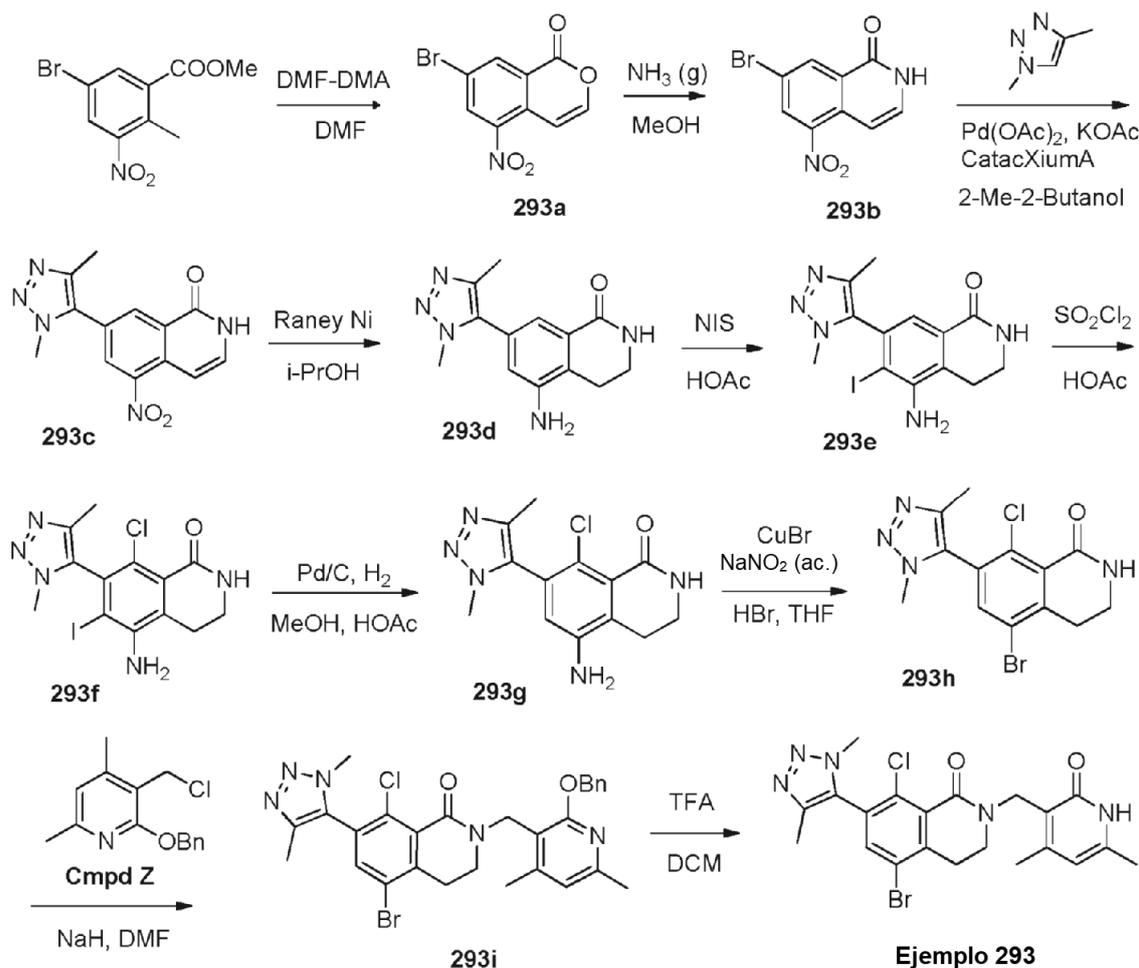
40 A una solución de **Cpd R** (0,0370 g, 0,149 mmol) en DMF (4,0 ml) en un baño de hielo se le añadió *t*-butóxido potásico (1,0 M en THF, 0,145 ml, 0,145 mmol). Después de 5 minutos, se añadió **Cpd Z** (0,0421 g, 0,161 mmol) y la reacción se agitó durante 0,5 h en el baño de hielo. La reacción se acidificó con AcOH (1 gota), se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2Xs) y salmuera y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Biotage SNAP, 10 g, gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en heptano) para dar **145a** (0,059 g, 84 %) en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ ppm 7,51 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (t, J = 11,62 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); EM 473 [M + H]<sup>+</sup>.

50 A una solución de **145a** (0,057 g, 0,12 mmol) en ácido acético (2,0 ml) se le añadió yoduro potásico (0,062 g, 0,37 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y después se añadió tiourea (0,018 g, 0,24 mmol) para neutralizar

el yoduro de bencilo. Después de un adicional de 20 minutos a 50 °C, se consumió el yoduro de bencilo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título del **Ejemplo 145** (0,042 g, 91 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s a, 1 H), 7,64 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,02 (t, J = 12,17 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); EM 383 [M + H]<sup>+</sup>.

### Procedimiento X

#### Ejemplo 293: 5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



Una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (29,0 g, 106 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (42,0 ml, 317 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 300 ml) y salmuera (1 x 300 ml), se concentró a sequedad en presencia de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-80 % en heptano) para dar 7-bromo-5-nitro-1H-isocromen-1-ona (**293a**, 9,62 g, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8,76 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 6,11 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 6,11 Hz, 1 H). EM: 269 [M+1]

Un tubo cerrado herméticamente que contenía 7-bromo-5-nitro-1H-isocromen-1-ona (**293a**, 9,20 g, 34,1 mmol) y solución de amoníaco 7 N en metanol (100 ml) se agitó a 60 °C durante una noche. Después de enfriarse en un baño de hielo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol frío y se secó al aire para dar 7-bromo-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (**293b**, 7,6 g, rendimiento 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (s a, 1 H), 8,56 - 8,64 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 7,58 Hz, 1 H). EM: 267/269 [M-1].

Una mezcla de 7-bromo-5-nitroisoquinolin-1(2H)-ona (**293b**, 4,00 g, 14,9 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (2,17 g, 22,3 mmol), acetato de paladio (334 mg, 1,49 mmol), CatacXiumA (butil di-1-adamantilfosfina) (1,10 g, 2,97 mmol) y

acetato potásico (7,30 g, 74,3 mmol) en 2-metil-2-butanol (100 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metal del 0 %-10 % en acetato de etilo), que proporcionó 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-nitroisquinolin-1(2H)-ona (**293c**, 2,55 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1 H), 8,57 (s, 2 H), 7,55 (d, J = 5,38 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H). EM: 284 [M-1].

Una solución de 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-nitroisquinolin-1(2H)-ona (**293c**, 1,0 g, 3,5 mmol) y níquel Raney (6 g) en isopropanol (60 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 110-120 °C durante tres días. Se prepararon dieciséis lotes de 1 g (16 g **293c** en total) mediante este procedimiento y después se combinaron para la purificación. Las soluciones combinadas se enfriaron a temperatura ambiente y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta -30 ml, lo que provocó la formación de un precipitado. El precipitado se recogió por filtración para dar 5-amino-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293d**, 4,0 g, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. La primera torta de filtración que contenía níquel Raney se disolvió en metanol/diclorometano (1:1, 400 ml x 4), se agitó durante 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un segundo lote de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293d**, 8,0 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color gris.

Se añadió N-yodosuccinimida (5,27 g, 23,43 mmol) en porciones a una solución de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293d**, 5,5 g, 21,3 mmol) en ácido acético glacial (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después, se añadió una segunda porción de N-yodosuccinimida (2,6 g, 12,7 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para retirar ácido acético. El residuo se disolvió en metanol (200 ml), se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 hasta 1:2 éter de petróleo/acetato de etilo y después con 100:1 hasta 50:1 de diclorometano/metanol), para dar 5-amino-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-yodo-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293e**, 5,0 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Se trataron dos lotes de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-yodo-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293e**, 2,5 g/6,5 mmol cada lote, 5,0 g/13 mmol en total) en ácido acético glacial (100 ml cada lote) con cloruro de sulfuro (1 g, 75 mmol cada lote), añadidos gota a gota a 20-25 °C. Las mezclas se agitaron durante 2 horas, después se combinaron y se concentraron al vacío para retirar los volátiles. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de diclorometano/metanol) para dar 5-amino-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-yodo-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293f**, 5,5 g, pureza del 90 %, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

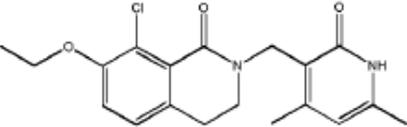
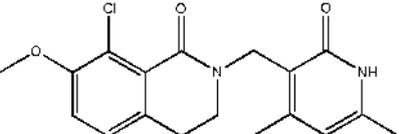
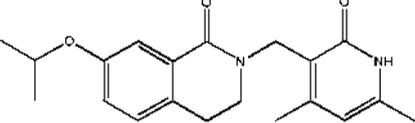
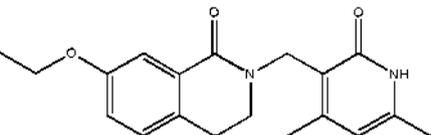
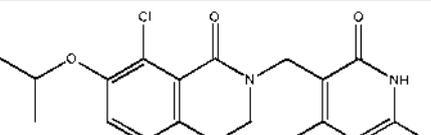
Se prepararon dos lotes mediante el siguiente procedimiento: una mezcla de 5-amino-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-yodo-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293f**, 2,9 g, 6,9 mmol cada lote) y paladio sobre carbono (2,9 g) en ácido acético glacial (29 ml) y metanol (290 ml) se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Las mezclas de reacciones combinadas se filtraron a través de celite y el lecho de filtro se lavó con metanol (300 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol) que proporcionó 5-amino-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293 g**, 3,6 g, rendimiento combinado del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). EM: 292 [M+1].

A una solución de 5-amino-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293 g**, 300 mg, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió ácido bromhídrico acuoso al 40 % (6,86 g, 33,93 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante tres horas y después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió bromuro de cobre (I) (295 mg, 2,06 mmol), seguido de nitrato sódico (78 mg, 1,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante dos horas. La mezcla se neutralizó con hidróxido sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5-bromo-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293 h**, 60 mg, rendimiento del 16,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

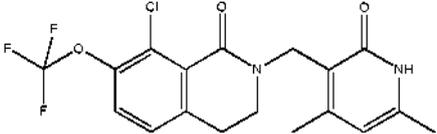
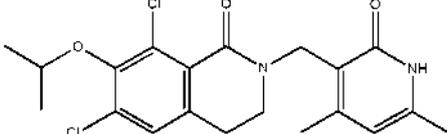
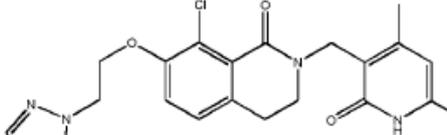
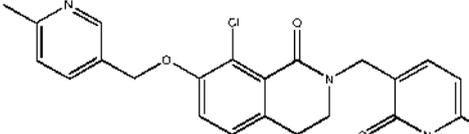
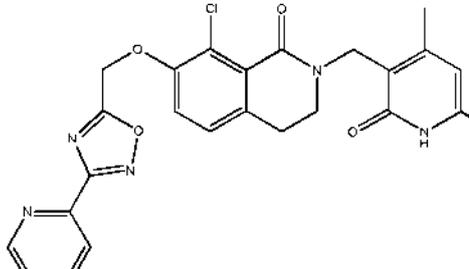
Se hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,45 mmol) se añadió a una solución enfriada en un baño de hielo de 5-bromo-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293 h**, 80 mg, 0,225 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina sólida (**compuesto Z**, 59 mg, 0,225 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante una hora. Mientras aún se enfriaba, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-bromo-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona (**293i**, 76 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- Una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-bromo-8-cloro-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**293i**, 76 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (4 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada de los volátiles al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10:1 de diclorometano/metanol) para dar 5-bromo-8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (**Ejemplo 293**, 56,9 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,79 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). EM: 492 [M + 1].
- 10 Se prepararon compuestos adicionales de la invención mediante modificaciones de los procedimientos ejemplificados en el presente documento. Se prepararon compuestos seleccionados y los datos de caracterización correspondientes en la Tabla 1 y Tabla 2 a continuación.

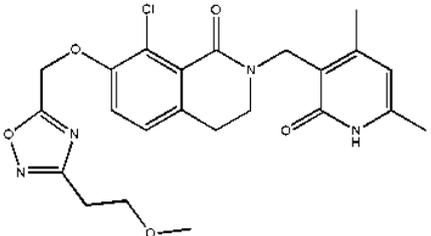
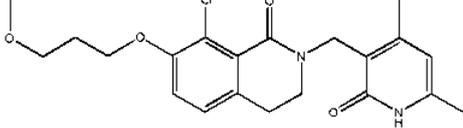
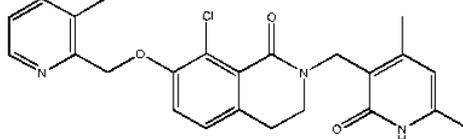
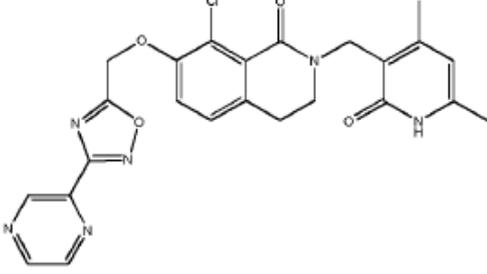
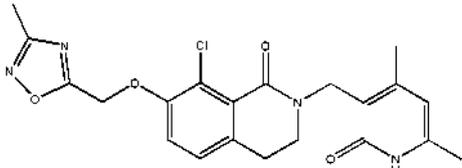
Tabla 1

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
2	 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-etoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,03 (s, 1H), 6,98-6,91 (c, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,11-4,05 (c, 2H), 3,58-3,55 (t, 2H), 2,77-2,74 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47-1,43 (t, 3H).; EM: 360,9 [M+1] <sup>+</sup>	A
3	 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il] metil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); EM: 347,1 [M+1] <sup>+</sup> ; 369,1 [M+23] <sup>+</sup> ; 715,2 [2M+23] <sup>+</sup> .	A
4	 2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,15-7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02-6,99 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66-4,60 (m, J = 6 Hz, 1H), 3,56-3,52 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 2,85-2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,34-1,32 (d, J = 6 Hz, 6H). EM: 340,9 [M+1] <sup>+</sup>	A
5	 2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-etoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,49 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10-4,05 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,55-3,52 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,86-2,82 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,43-1,4 (d, J = 6,8 Hz, 6H). EM: 327,1 [M+1] <sup>+</sup>	A
6	 8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,54 (s a, 1 H) 7,15 (d, J = 8,44 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,59 - 4,66 (m, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,75 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,28 (s, 3 H); EM: 375,1 [M + 1]	A

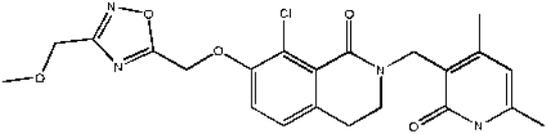
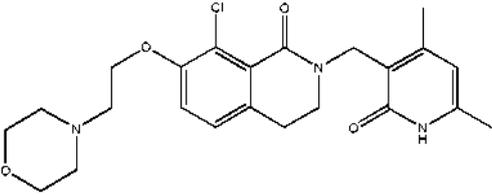
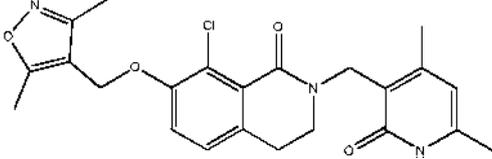
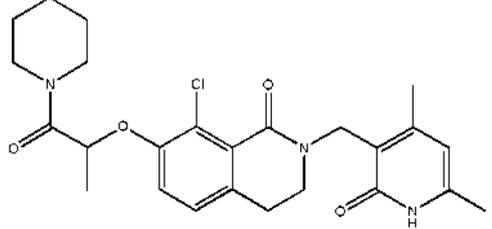
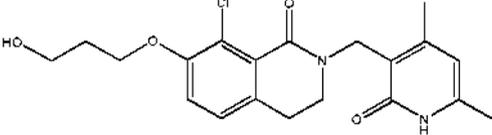
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
7	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ A 7,33 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); EM: 401,1 [M + 1]	
8	 <p>6,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d6) δ A 7,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,54 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,24 Hz, 6H); EM: 409,1 [M + 1]	
9	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 427 [M + 1]	A
10	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(6-metilpiridin-3-il)metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 438 [M + 1]	A
11	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 492 [M + 1]	A

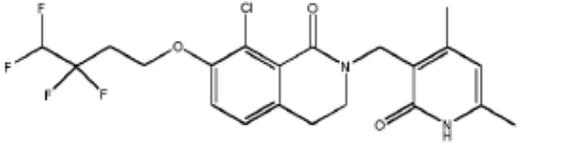
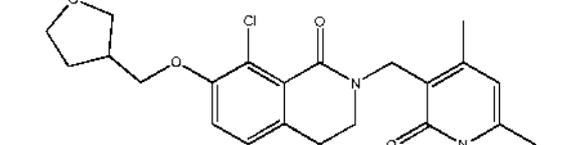
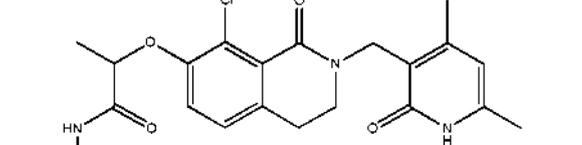
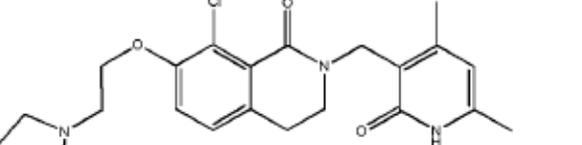
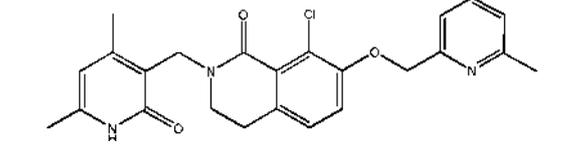
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
12	 <p data-bbox="268 645 882 734">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 473 [M + 1]	A
13	 <p data-bbox="268 920 882 976">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 405 [M + 1]	A
14	 <p data-bbox="268 1182 882 1261">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3-metilpiridin-2-il)metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 438 [M + 1]	A
15	 <p data-bbox="268 1608 882 1686">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 493 [M + 1]	A
16	 <p data-bbox="268 1921 882 2000">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 429 [M + 1]	A

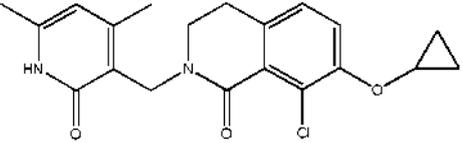
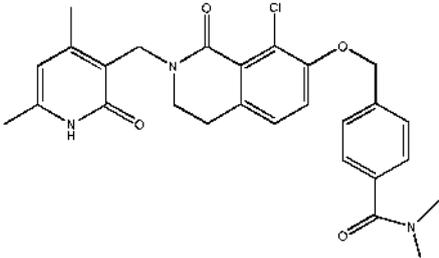
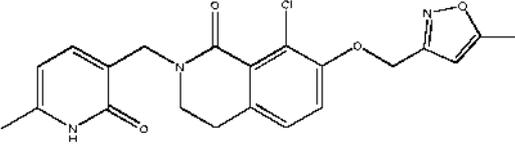
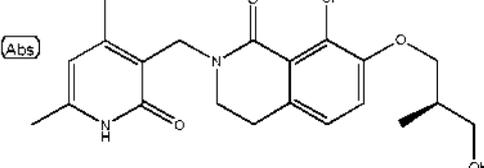
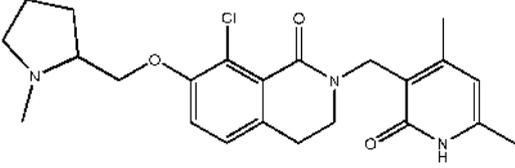
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
17	 <p data-bbox="264 539 885 622">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 459 [M + 1]	A
18	 <p data-bbox="264 875 885 936">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 446 [M + 1]	A
19	 <p data-bbox="264 1151 885 1234">8-cloro-7-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 442 [M + 1]	A
20	 <p data-bbox="264 1525 885 1608">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 472 [M + 1]	A
21	 <p data-bbox="264 1805 885 1865">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-hidroxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 391 [M + 1]	A

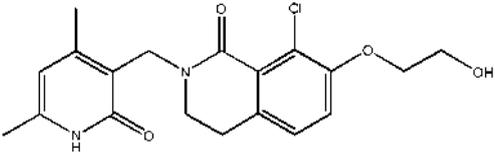
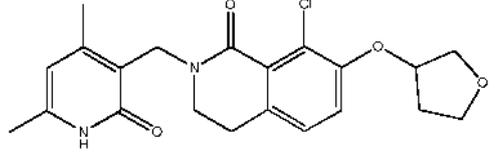
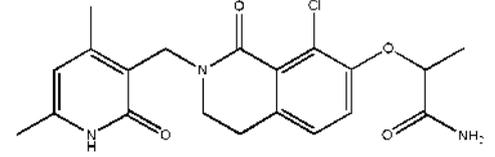
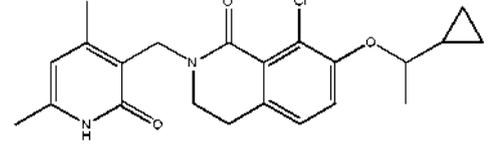
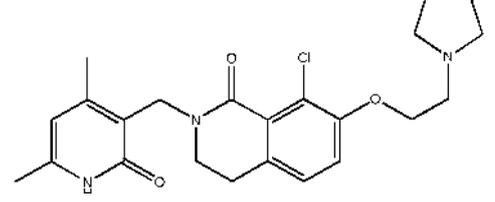
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
22	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3,3,4,4-tetrafluorobutoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 461 [M + 1]	A
23	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidrofurano-3-ilmetoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 417 [M + 1]	A
24	 <p>2-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}oxi)-N-metilpropanamida</p>	EM: 418 [M + 1]	A
25	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 446 [M + 1]	A
26	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 438 [M + 1]	A

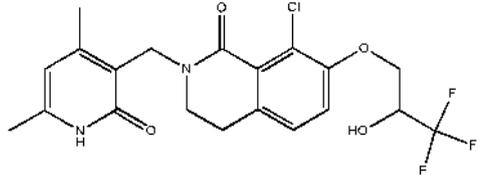
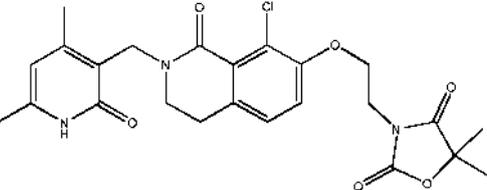
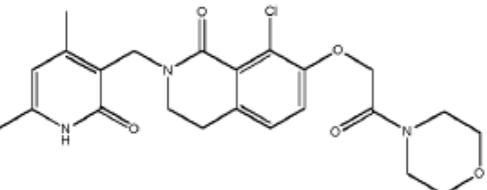
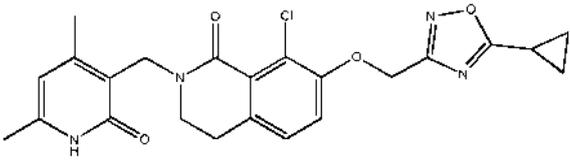
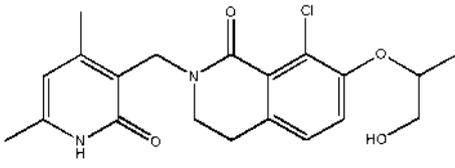
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
27	 <p data-bbox="264 548 863 607">8-cloro-7-(ciclopropiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 373 [M + 1]	A
28	 <p data-bbox="264 920 863 1001">4-[(8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi]metil]-N,N-dimetilbenzamida</p>	EM: 494 [M + 1]	A
29	 <p data-bbox="264 1211 863 1292">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 428 [M + 1]	A
30	 <p data-bbox="264 1525 863 1606">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 405 [M + 1]	A
31	 <p data-bbox="264 1839 863 1919">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 430 [M + 1]	A

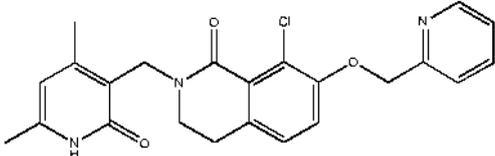
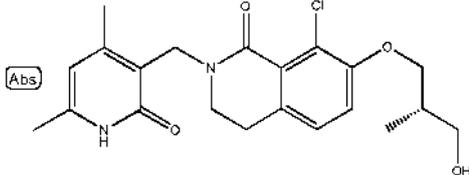
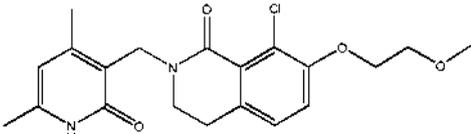
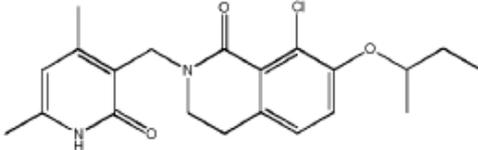
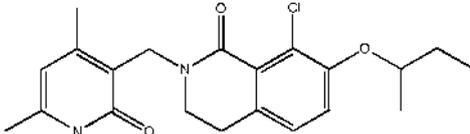
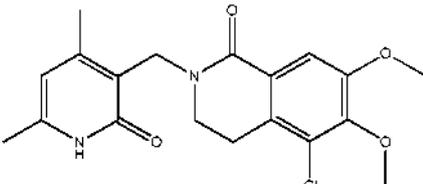
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
32	 <p data-bbox="264 555 879 618">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 377 [M + 1]	A
33	 <p data-bbox="264 824 879 887">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 403 [M + 1]	A
34	 <p data-bbox="264 1099 815 1184">2-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}oxi)propanamida</p>	EM: 404 [M + 1]	A
35	 <p data-bbox="264 1391 863 1453">8-cloro-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 401 [M + 1]	A
36	 <p data-bbox="264 1704 879 1767">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 430 [M + 1]	A
37		EM: 445 [M + 1]	A

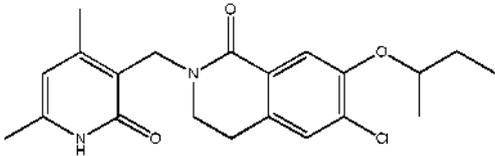
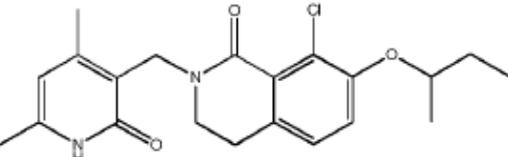
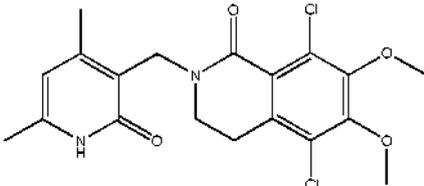
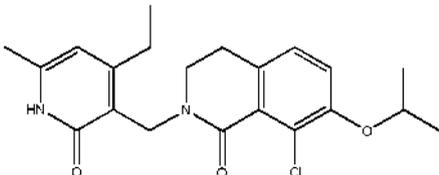
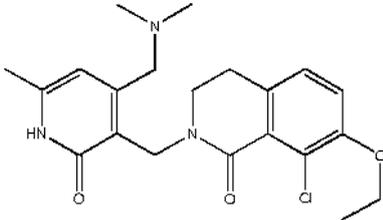
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
	 <p data-bbox="264 584 887 667">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>		
38	 <p data-bbox="264 913 887 996">3-[2-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}oxi)etil]-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2,4-diona</p>	EM: 488 [M + 1]	A
39	 <p data-bbox="264 1256 887 1339">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 460 [M + 1]	A
40	 <p data-bbox="264 1559 887 1641">8-cloro-7-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 455 [M + 1]	A
41	 <p data-bbox="264 1861 887 1921">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxiopropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 391 [M + 1]	A

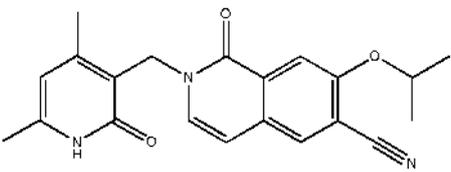
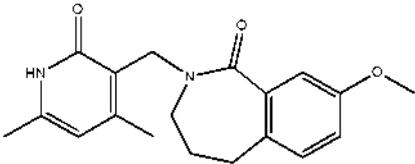
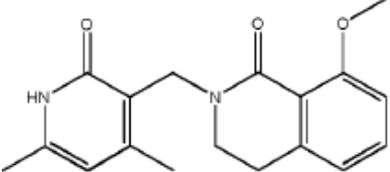
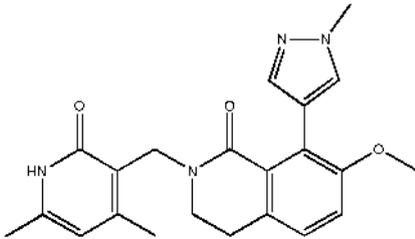
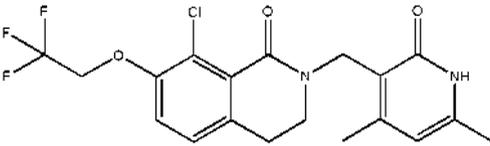
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
42	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 424 [M + 1]	A
43	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 405 [M + 1]	A
44	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 391 [M + 1]	A
45	 <p>7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM: 389,1 [M+1]	A
46	 <p>7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM: 389,1 [M+1]	A
47	 <p>5-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,60 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM: 377,0 [M+1]	A

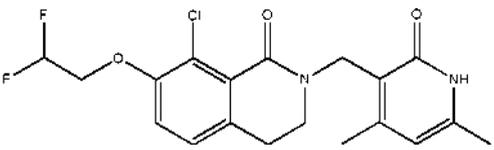
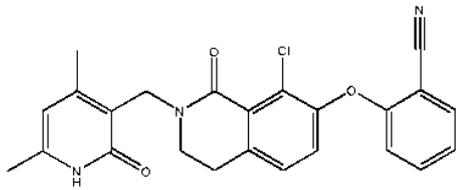
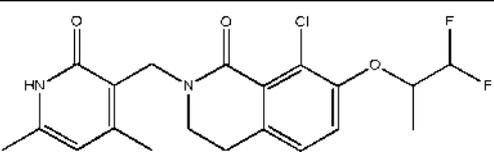
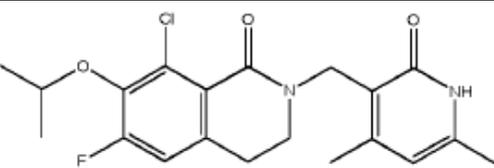
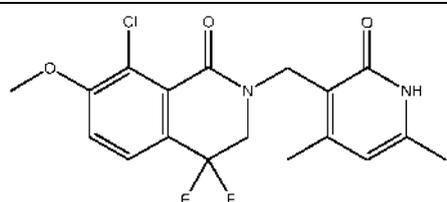
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
48	 <p>7-(butan-2-iloxi)-6-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 389,2 [M+1]	A
49	 <p>7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM: 389,2 [M+1]	A
50	 <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 6,10 (s, 1 H) 4,73 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,49 (t, J = 6,24 Hz, 2 H) 2,95 (t, J = 6,24 Hz, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H); EM: 411,1 [M+1]	A
51	 <p>8-cloro-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,97 (s, 2H), 5,98 (s, 1 H), 4,84 (s, 2H), 4,50 (sept, J = 6,1 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM: 389,2 [M + 1]	A
52	 <p>8-cloro-2-[(4-[(dimetilamino)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,20 -7,16 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H); EM: 404 [M+1]	A
54		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ	B

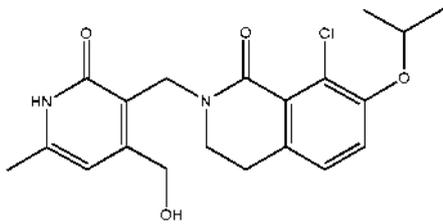
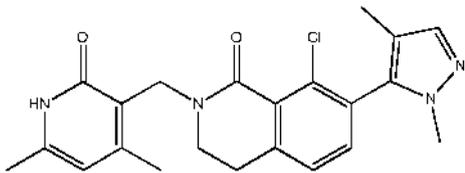
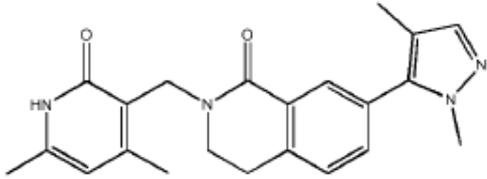
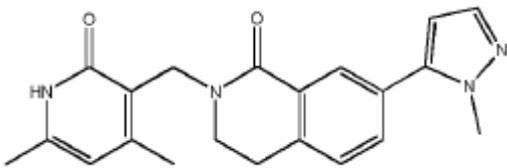
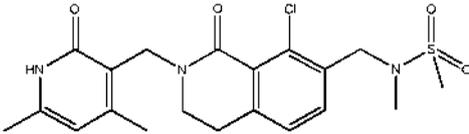
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroisoquinolin-6-carbonitrilo</p>	11,62 (s a, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 7,34 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,95 (s, 2 H) 4,84 - 4,94 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 1,36 (d, J = 6,11 Hz, 6 H); EM: 364,2 [M + 1]	
55	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,55 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29 (s a, 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H); EM: 327,2 [M + 1]	B
56	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,51 (s a, 1H), 7,34 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); EM: 313,1 [M + 1]	
57	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,51 (s a, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,27 (d, J = 1,59 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H) 3,49 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,82 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H); EM: 393,3 [M + 1]	B
59	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,25-7,19 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,63-4,59 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); EM: 415,0 [M+1] <sup>+</sup>	C

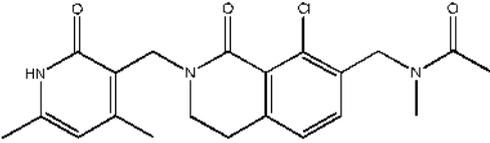
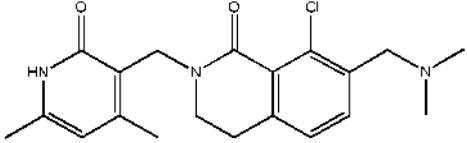
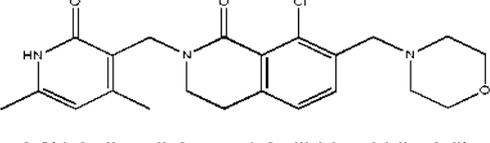
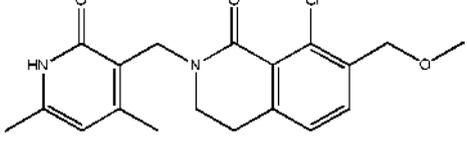
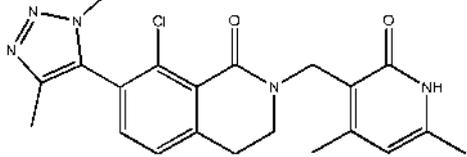
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
60	 <p>8-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ C</p> <p>10,89 (a, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,29-5,99 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,61-3,58 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,81-2,78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); EM: 397,0 [M+1]<sup>+</sup></p>	C
61	 <p>2-((8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi)benzonitrilo</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ</p> <p>11,58 (s, 1H), 7,93-7,9 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (t, 1H), 6,73-6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,86-2,89 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM: 433,9 [M+1]<sup>+</sup></p>	C
62	 <p>8-cloro-7-[(1,1-difluoropropan-2-il)oxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d4) δ C</p> <p>7,273-7,252 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,177-7,156 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14-5,86 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,49-3,46 (t, 2H), 2,86-2,83 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,415-1,399 (d, J = 6,4 Hz, 3H); EM: 411,1 [M+1]<sup>+</sup></p>	C
63	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluoro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ C</p> <p>11,54 (s a, 1H), 7,23 (d, J = 10,51 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,39 (td, J = 5,99, 12,23 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (d, J = 5,99 Hz, 6H); EM: 393,2 [M+1]<sup>+</sup></p>	C
64	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4,4-difluoro-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ C</p> <p>11,62 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,02 (t, J = 12,17 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM: 383,1 [M+1]<sup>+</sup></p>	C

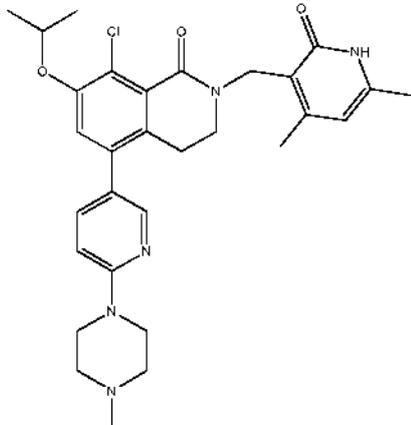
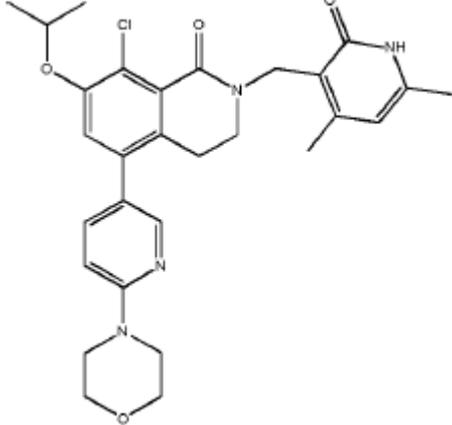
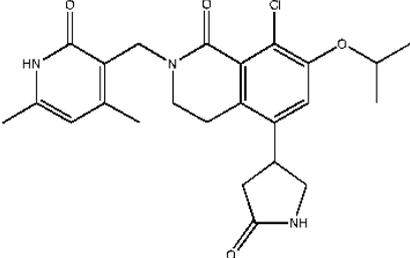
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
65	 <p>8-cloro-2-[[4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ C 6,96 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,70 (s a, 2H), 4,68 (s a, 2H), 4,47 (td, J = 5,9, 12,1 Hz, 1H), 3,88 (s a, 2H), 2,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,34 (d, J = 5,9 Hz, 6H); EM: 391 [M+1]	
67	 <p>8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ D 7,23 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,40 (s a, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,77 (s, 2 H) 3,73 (s a, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 2,94 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 1,89 (s, 3 H); EM: 411,0 [M + 1]	
68	 <p>2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,56 (s a, 1 H) 7,84 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 7,76, 1,90 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,54 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,93 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,96 (s, 3 H); EM: 377,2 [M + 1]	D
69	 <p>2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,55 (s a, 1 H) 7,97 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 7,76, 2,02 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,43 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,53 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,92 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H); EM: 363,1 [M + 1]	D
70	 <p>N-({8-cloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}metil)-N-metilmetanosulfonamida</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,54 (s a, 1H), 7,48 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 438,0 [M + 1]	D

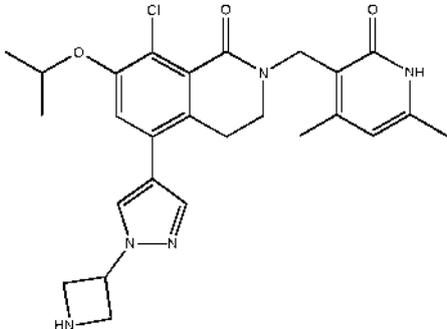
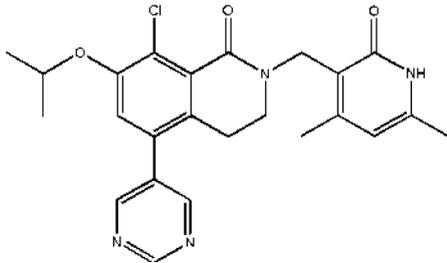
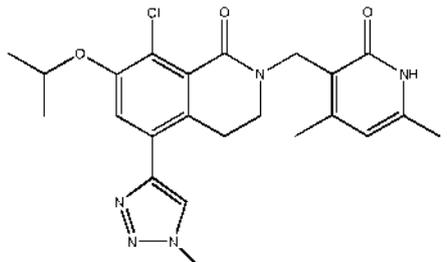
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
71	 <p data-bbox="264 548 882 651">N-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)metil}-N-metilacetamida</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, 80 °C, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,09 (s a, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,52 (s, 4H), 3,35 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,75 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 4H); EM: 402,1 [M + 1]	D
72	 <p data-bbox="264 833 882 909">8-cloro-7-[(dimetilamino)metil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,54 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM: 374,1 [M + 1]	D
73	 <p data-bbox="264 1090 882 1144">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,51 (d, J = 7,74 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,74 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,53-3,63 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,02 Hz, 2H), 2,41 (s a, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 416,1 [M+1]	D
74	 <p data-bbox="264 1326 882 1402">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(metoximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,46 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); EM: 361,1 [M + 1]	D
75	 <p data-bbox="264 1597 882 1702">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,50-7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94-2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); EM: 412,1 [M+1]	D

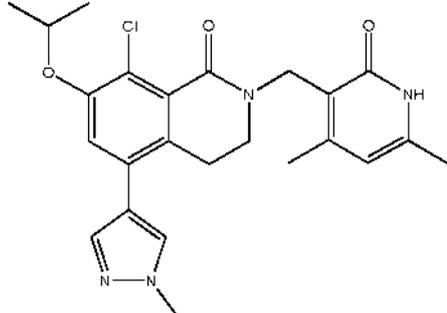
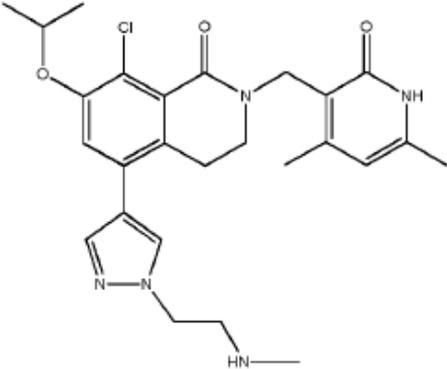
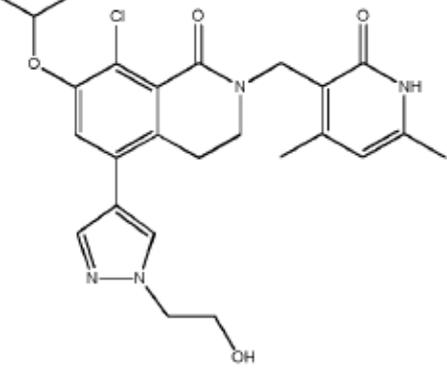
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
78	 <p data-bbox="264 831 879 925">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 371 1259 678">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s a, 1 H), 8,14 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,65 - 4,77 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,49 - 3,55 (m, 4 H), 3,25 - 3,27 (m, 2 H), 2,63 - 2,71 (m, 2 H), 2,35-2,43 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,29 (d, J = 5,81 Hz, 6 H); EM: 550,2 [M + 1]</p>	F
79	 <p data-bbox="264 1402 879 1496">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 943 1259 1249">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,19 (s a, 1 H), 8,12 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,74, 2,51 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,67 - 3,75 (m, 4 H), 3,46 - 3,54 (m, 4 H), 3,30 (t, J = 5,99 Hz, 2 H), 2,66 (t, J = 5,93 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,30 (d, J = 5,99 Hz, 6 H); EM: 537,2 [M + 1]</p>	F
80	 <p data-bbox="264 1805 879 1899">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(5-oxopirrolidin-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1514 1259 1821">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,21 (s a, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,63 - 4,70 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 3,74 (t, J = 7,92 Hz, 1 H) 3,54 (t, J = 8,69 Hz, 1 H) 3,18 (dd, J = 9,46, 7,48 Hz, 1 H) 2,74 (c, J = 6,31 Hz, 2 H) 2,46 (dd, J = 16,40, 8,69 Hz, 1 H) 2,33 (dd, J = 16,29, 8,58 Hz, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,26 (d, J = 5,94 Hz, 6 H); EM: 458,1 [M + 1]</p>	F

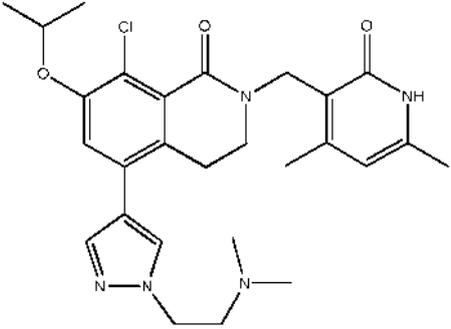
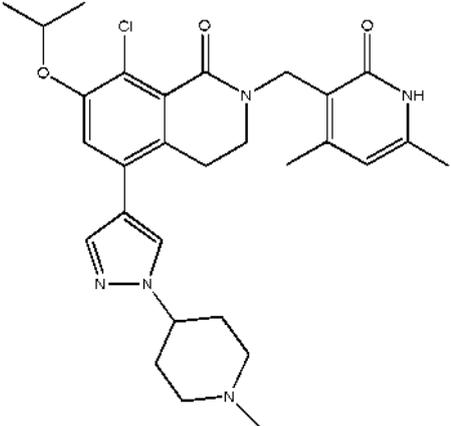
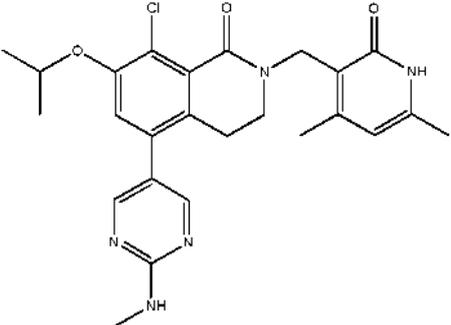
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
81	 <p data-bbox="264 734 879 815">5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 383 1259 622">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,60-4,58 (d, J = 8 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,43-2,41 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,35-2,33 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,38-1,37 (d, J = 4 Hz, 6H); EM: 496,0 [M+1]</p>	F
82	 <p data-bbox="264 1133 879 1214">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 848 1259 1066">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,80-4,77 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,31-3,29 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 452,9 [M+1]</p>	F
83	 <p data-bbox="264 1529 879 1632">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1245 1259 1462">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,31 (d, J = 5,6 Hz, 6H); EM: 456,0 [M+1]</p>	F

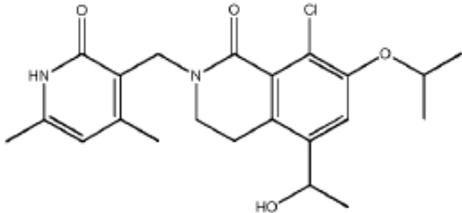
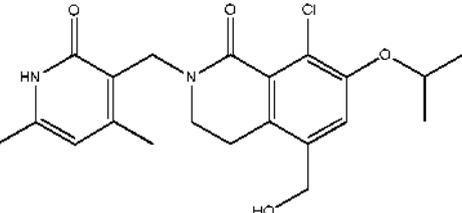
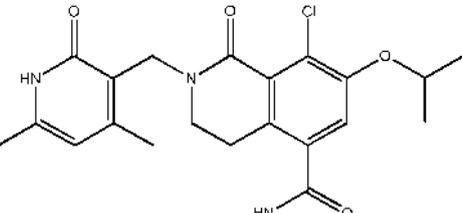
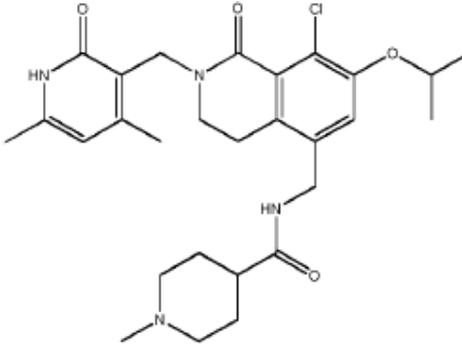
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
84	 <p data-bbox="260 728 885 817">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="893 380 1268 627">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d):  <math>\delta</math> 12,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,51 (t, 1H, J = 6), 3,94 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H, J = 5,6), 2,81-2,79 (t, 2H, J = 5,6), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38-1,36 (d, 6H, J = 6); EM: 455,1 [M+1]</p>	F
85	 <p data-bbox="260 1243 885 1332">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="893 844 1268 1064">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d4) <math>\delta</math>  7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38-1,37 (d, 6H, J = 6); EM: 498,0 [M+1]</p>	F
86	 <p data-bbox="260 1769 885 1859">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]- 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="893 1366 1268 1608">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math>  11,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,94-4,91 (t, 1H, J = 5,2), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18-4,15 (t, 2H, J = 6), 3,78-3,74 (c, 2H), 3,35-3,31 (t, 2H), 2,81 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30-1,29 (d, J = 6,0Hz, 6H); EM: 485,1 [M+1]</p>	F

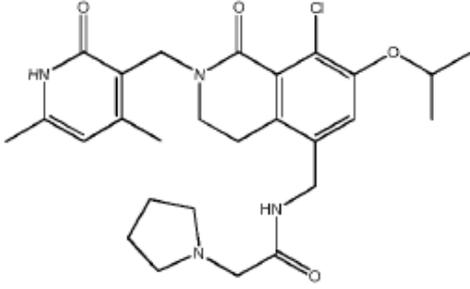
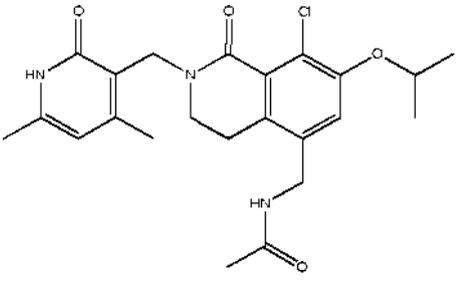
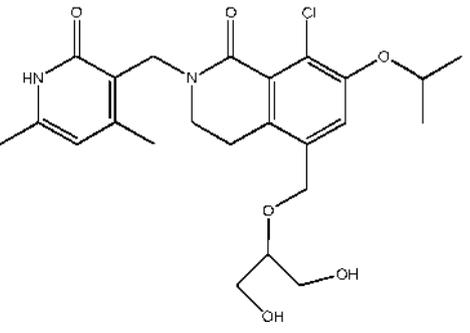
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
87	 <p data-bbox="264 734 879 819">8-cloro-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 383 1259 600">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23-4,20 (t, 3H, J = 6), 3,31 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,71-2,68 (t, 2H, J = 6,4), 2,18 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H); EM: 512 [M+1]</p>	F
88	 <p data-bbox="264 1301 879 1391">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 853 1259 1122">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,35-4,35 (m, 1H), 3,39-3,36 (t, J = 5,6Hz, 2H), 3,18-3,15 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,89-2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (s a, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,36-1,35 (d, J = 6,4Hz, 6H); EM: 538,0 [M+1]</p>	F
89	 <p data-bbox="264 1771 879 1861">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1424 1259 1637">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,56 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,32-7,33 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 2,83-2,84 (d, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 2,12-2,17 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 6H); EM: 482,0 [M+1]</p>	F

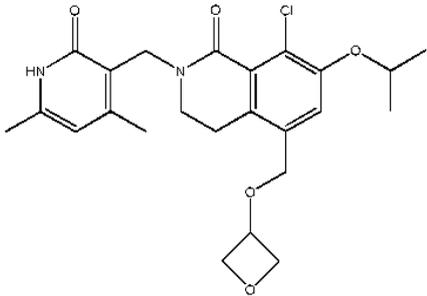
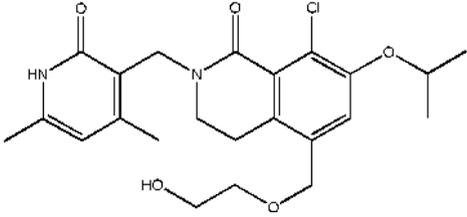
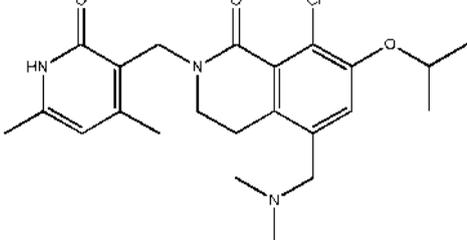
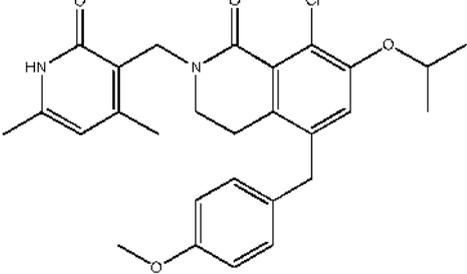
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
91	 <p data-bbox="260 622 884 705">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-hidroxietil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="892 376 1267 683">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,31 (s a, 1 H) 4,87 (c, J = 6,38 Hz, 1 H) 4,53 - 4,62 (m, 3 H) 3,33 - 3,37 (m, 1 H) 3,30 (ddd, J = 12,87, 9,24, 4,07 Hz, 1 H) 2,77 (ddd, J = 15,85, 6,71, 4,07 Hz, 1 H) 2,63 - 2,69 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,30 (d, J = 5,94 Hz, 3 H) 1,29 (d, J = 6,16 Hz, 3 H) 1,25 (d, J = 6,38 Hz, 3 H); EM: 419,1 [M+1]</p>	G
92	 <p data-bbox="260 981 884 1064">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="892 734 1267 929">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,56 - 4,60 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 3,33 - 3,35 (m, 2 H) 2,65 (t, J = 6,27 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,28 (s, 3 H); EM: 405,1 [M + 1]</p>	G
93	 <p data-bbox="260 1384 884 1467">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N-metil-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxamida</p>	<p data-bbox="892 1093 1267 1377">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1 H) 8,23-8,34 (m, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 1 H) 5,90 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 4,62 - 4,75 (m, 1 H) 4,49 - 4,62 (m, 2 H) 3,35 (s a, 2 H) 2,76 - 2,80 (m, 2 H) 2,74 (t, J = 4,95 Hz, 3 H) 2,15 - 2,19 (m, 3 H) 2,14 (d, J = 2,64 Hz, 3 H) 1,30 (dt, J = 5,50, 2,97 Hz, 6 H); EM: 432,1 [M + 1]</p>	G
94	 <p data-bbox="260 1877 884 1982">N-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida</p>	<p data-bbox="892 1496 1267 1803">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (s a, 2 H) 8,27 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,50 - 4,60 (m, 3 H) 4,20 (d, J = 5,50 Hz, 2 H) 3,32 - 3,37 (m, 2 H) 2,89 (d, J = 9,54 Hz, 2 H) 2,67 (t, J = 5,96 Hz, 2 H) 2,22 - 2,28 (m, 3 H) 2,11 - 2,21 (m, 7 H) 2,02-2,11 (m, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 1,28 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 529,2 [M + 1]</p>	G

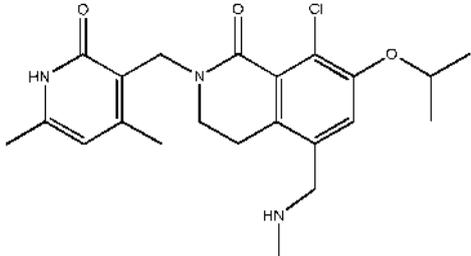
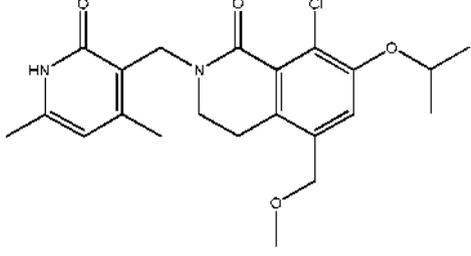
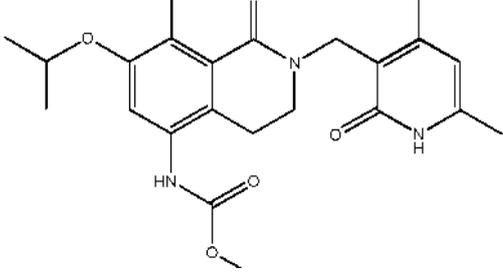
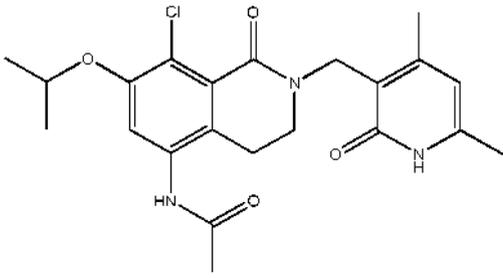
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
95	 <p data-bbox="264 701 879 790">N-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)-2-(pirrolidin-1-il) acetamida</p>	<p data-bbox="895 383 1259 656">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  8,34 (s a, 1 H) 8,24 (t, J = 5,87 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H)  4,56 (s, 2 H) 4,50 - 4,55 (m, 1 H)  4,24 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 3,33 - 3,36 (m, 2 H) 3,09 (s, 2 H) 2,71 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 2,50 (s a, 4 H)  2,15 (s, 3 H) 2,13 (s, 2 H) 1,69 (s a, 4 H) 1,28 (d, J = 6,05 Hz, 6 H);  EM: 515,2 [M + 1]</p>	G
96	 <p data-bbox="264 1113 818 1202">N-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metil)acetamida</p>	<p data-bbox="895 813 1259 1059">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  8,42 (s a, 1 H) 8,24 (d, J = 4,95 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H)  4,51 - 4,61 (m, 3 H) 4,20 (d, J = 5,69 Hz, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H)  2,69 (t, J = 5,96 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,85 (s, 3 H) 1,29 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 446,1 [M+1]</p>	G
97	 <p data-bbox="264 1568 837 1657">8-cloro-5-[(1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi]metil-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1223 1289 1525">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ  10,58 (s a, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H)  4,52 (dt, J = 12,13, 6,06 Hz, 1 H) 3,76 (dd, J = 11,62, 4,29 Hz, 2 H)  3,69 (dd, J = 11,62, 4,80 Hz, 2 H) 3,57 (t, J = 5,94 Hz, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 1 H) 2,80 (t, J = 6,06 Hz, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H)  1,36 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); EM: 479,1 [M + 1]</p>	G

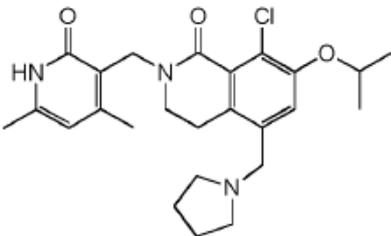
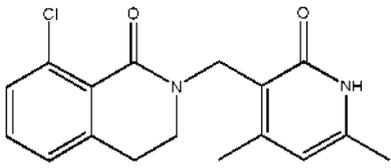
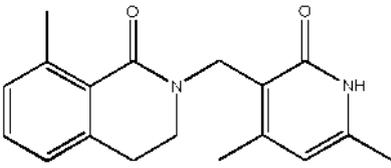
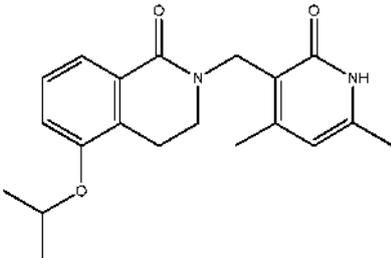
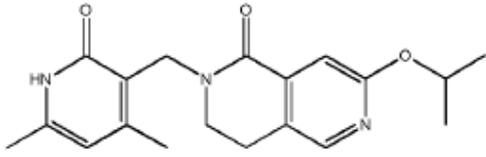
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
98	 <p data-bbox="260 705 879 801">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-[(oxetan-3-iloxi)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 371 1262 801">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ G  9,86 (s a, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,79 (s, 2 H) 4,69 - 4,76 (m, 2 H) 4,56 - 4,65 (m, 3 H) 4,48-4,56 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 3,61 (t, J = 6,17 Hz, 2 H) 2,78 (t, J = 6,17 Hz, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,38 (d, J = 6,11 Hz, 6 H); EM: 461,1 [M + 1]</p>	
99	 <p data-bbox="260 1064 879 1160">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-[(2-hidroxietoxi)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 813 1262 1160">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ G  7,27 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,61 (dt, J = 11,88, 6,08 Hz, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 3,31 - 3,36 (m, 2 H) 2,69 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,27 (d, J = 5,87 Hz, 6 H); EM: 449,1 [M + 1]</p>	
100	 <p data-bbox="260 1444 879 1552">8-cloro-5-[(dimetilamino)metil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 1171 1262 1552">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ G  7,15 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,58 - 4,63 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 3,34 (m, 2 H) 3,33 (s, 2 H) 2,76 (d, J = 7,52 Hz, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 6 H) 1,27 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 432,1 [M + 1]</p>	
101	 <p data-bbox="260 1870 879 1968">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-(4-metoxibencil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 1563 1262 1968">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ G  11,58 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,02 (m, J = 8,44 Hz, 2 H) 6,82 (m, J = 8,62 Hz, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 4,55 - 4,62 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,28 (t, J = 5,78 Hz, 2 H) 2,54 - 2,59 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,25 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 495,0 [M + 1]</p>	

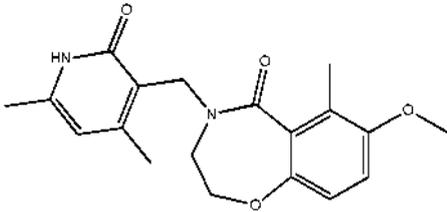
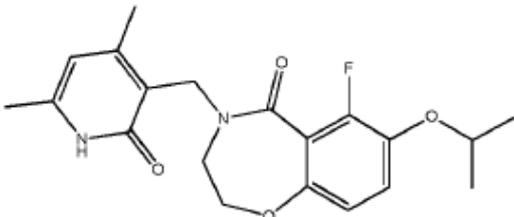
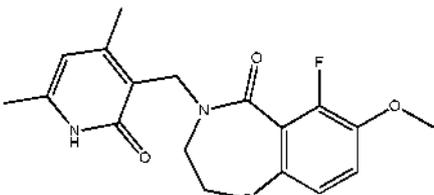
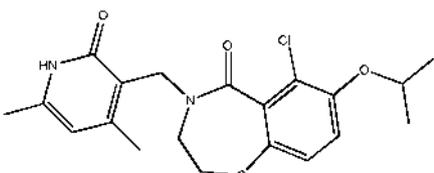
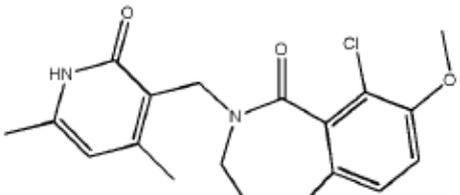
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
102	 <p data-bbox="260 667 871 752">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-[(metilamino)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 371 1262 568">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,57 - 4,63 (m, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 3,30 - 3,34 (m, 2 H) 2,65-2,73 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,27 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 418,1 [M + 1]</p>	G
103	 <p data-bbox="260 1070 871 1155">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-5-(metoximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="887 775 1262 1003">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,62 (quin, J = 6,05 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 3,37 - 3,39 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 2,69 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,29 (d, J = 5,94 Hz, 6 H); EM: 419,1 [M + 1]</p>	G
104	 <p data-bbox="260 1496 871 1581">{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}carbamato de metilo</p>	<p data-bbox="887 1178 1262 1375">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,24 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,49-4,52 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,26-3,29 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,53-2,56 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,11-2,13 (d, J = 12 Hz, 6H), 1,25-1,26 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 448,2 [M+1]</p>	F
105	 <p data-bbox="260 1899 871 1984">N-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}acetamida</p>	<p data-bbox="887 1581 1262 1823">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (s a, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,50-4,54 (m, 3H), 3,30-3,33 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,53-2,56 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,11-2,14 (d, J = 12,4 Hz, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,26-1,28 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 432,2 [M+1]</p>	F

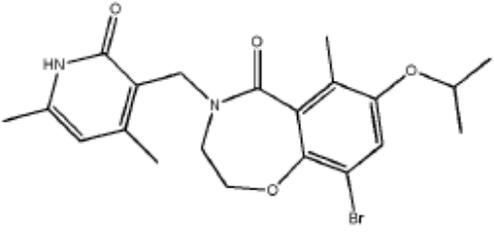
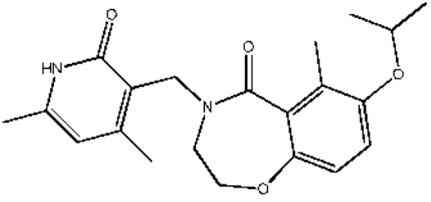
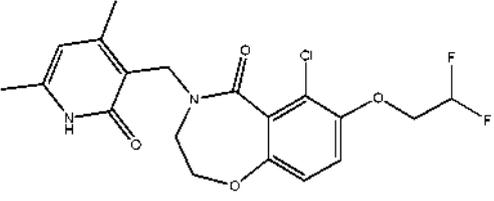
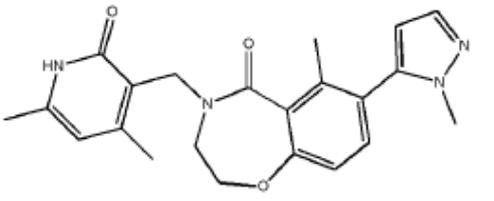
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
106	 <p>N-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirrolidm-1ilmetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,56 (s a, 1 H) 9,67 (s a, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,66 (dt, J = 12,10, 6,05 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 2 H) 3,42 - 3,46 (m, 4 H) 3,11 (s a, 2 H) 2,86 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,05 (s a, 2 H) 1,87 (d, J = 5,94 Hz, 2 H) 1,33 (d, J = 5,94 Hz, 6 H); EM: 458,1 [M+1]	G
109	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,40 (s, 1H), 7,35-7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,22 (t, 1H), 7,04- 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,62-3,59 (t, 2H), 2,85-2,82 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); EM: 316,9 [M+1] <sup>+</sup>	I
110	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,28-7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14- 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 7,2 Hz 1H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,42-3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85-2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); EM: 296,9 [M+1] <sup>+</sup> , 318,9 [M+23] <sup>+</sup>	I
111	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d): δ 12,21 (s a, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24-7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,51-4,48 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,60- 3,59 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,85-2,84 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,38-1,30 (d, J = 26 Hz, 6H); EM: 340,9 [M+1] <sup>+</sup>	I
113	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,56 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,22 (quin, J = 6,17 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,47 (t, J = 6,48 Hz, 2 H) 2,78 (t, J = 6,48 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,28 (s, 3 H); EM: 342,2 [M + 1]	J

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
115	 <p>4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,58 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,92 (t, J = 5,43 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,33 (t, J = 5,56 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM: 343,1 [M + 1]	K
117	 <p>4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluoro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,62 (s a, 1 H), 6,99 (t, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,44 (sept, J = 6,02 Hz, 1 H), 4,05 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 3,62 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); EM: 375,2 [M + 1]	L
118	 <p>4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,36 (s a, 1 H), 6,97 (t, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,84, 1,77 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,62 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H); EM: 347,2 [M + 1]	L
119	 <p>6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,21 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,58 (td, J = 6,08, 12,37 Hz, 1H), 3,98 (s a, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,02 Hz, 6H); EM: 391,1 [M + 1]	L
120	 <p>6-cloro-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,19 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 4,62 (s a, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H); EM: 363,0 [M+1]	L

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
121	 <p data-bbox="260 638 885 728">9-bromo-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	<p data-bbox="885 376 1268 548">RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28 (1 H, s), 5,93 (1 H, s), 4,63 (2 H, s), 4,57 (1 H, sept, J = 6,02 Hz), 3,96 (2 H, s a), 2,20 (3 H, s), 2,14 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 1,25 (6 H, d, J = 5,94 Hz); EM: 449,1 [M + 1]</p>	L
122	 <p data-bbox="260 974 885 1041">4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	<p data-bbox="885 757 1268 974">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s a, 1 H) 7,00 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1H) 4,63 (s, 2 H) 4,50 (dt, J = 12,04, 6,08 Hz, 1 H) 3,92 (t, J = 5,26 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,14 (d, J = 1,96 Hz, 6 H) 1,21 - 1,30 (m, 6 H); EM: 371,1 [M + 1]</p>	L
125	 <p data-bbox="260 1288 885 1377">6-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	<p data-bbox="885 1070 1268 1288">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s a, 1 H), 7,30 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 6,20 - 6,59 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,39 (td, J = 14,46, 3,24 Hz, 2 H), 4,01 (s a, 2 H), 3,41 (s a, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); EM: 413,1 [M + 1]</p>	N
127	 <p data-bbox="260 1624 885 1713">4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	<p data-bbox="885 1406 1268 1646">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 5,93 (s, 1 H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (t, J = 5,31 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (t, J = 5,43 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); EM: 393,1 [M + 1]</p>	O

(continuación)

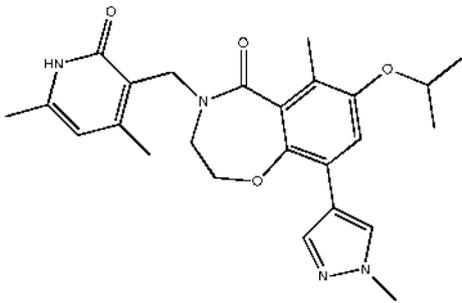
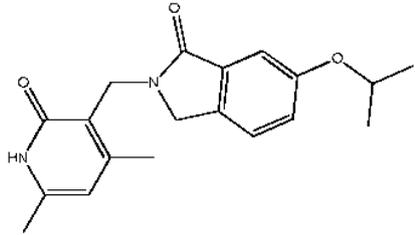
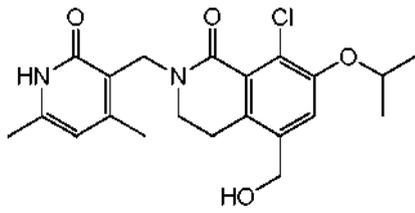
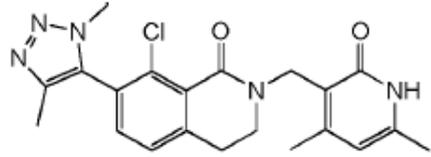
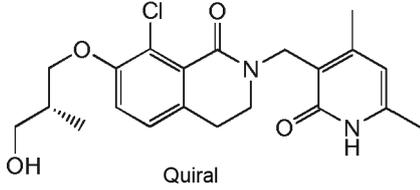
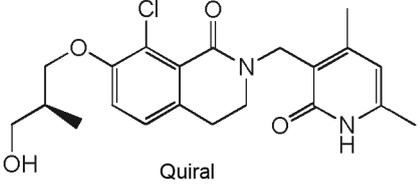
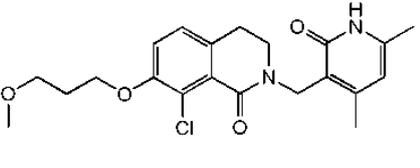
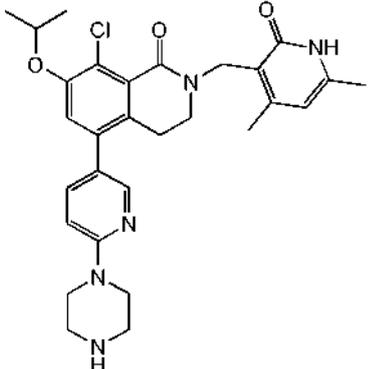
Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H; CL-EM	Procedimiento
129	 <p>4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,58-4,71 (m, 3H), 3,91 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,06 Hz, 6H); EM: 451,2 [M + 1]	P
135	 <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ): δ 7,39-7,37 (d, J = 8,4 Hz 1H), 7,26-7,25 (d, J = 2,4 Hz 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68-4,62 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 6H); EM: 327,0 [M+1] <sup>+</sup>	U

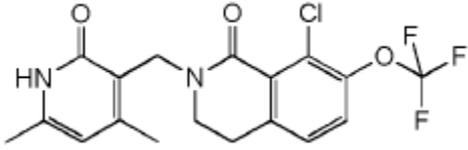
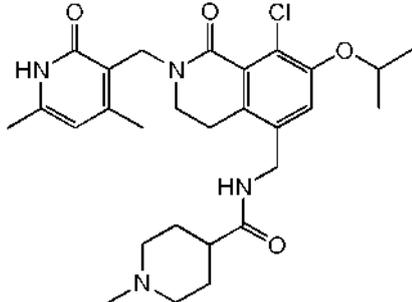
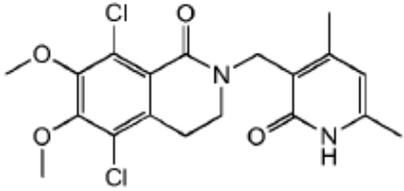
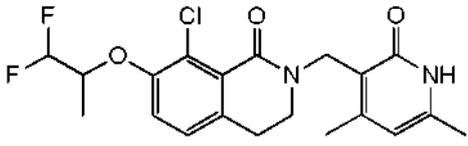
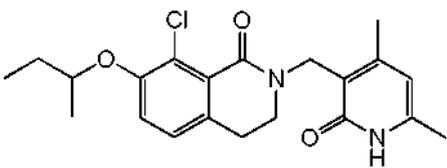
Tabla 2

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
136	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,25 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,56 - 4,60 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 3,33 - 3,35 (m, 2 H) 2,65 (t, J = 6,27 Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 1,28 (s, 3 H); EM: 405 [M + 1]	G
137	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); EM: 412 [M + 1]	D

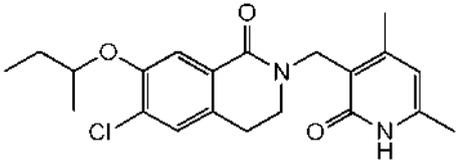
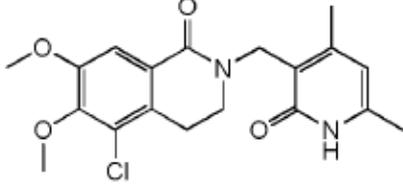
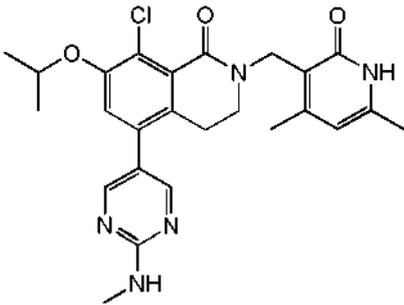
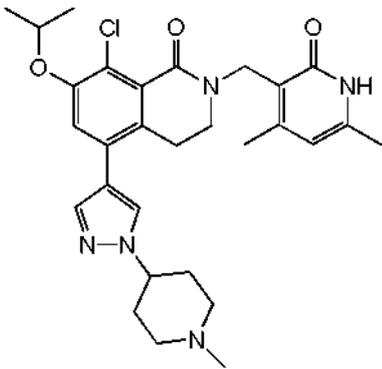
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
138	 <p data-bbox="292 600 815 685">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 450 1268 613">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,60-4,57 (d, J = 12,3H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,14-2,01 (m, 7H), 0,98-0,97 (d, J = 4, 3H); EM: 427 [M + Na]</p>	A
139	 <p data-bbox="292 936 815 1021">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 786 1268 949">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s, 1H), 7,19-7,14 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 3H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,75-2,72 (t, 2H), 2,14-1,98 (m, 7H), 0,98-0,97 (m, J = 4 Hz, 7H); EM: 405 [M + 1]</p>	A
140	 <p data-bbox="292 1227 815 1312">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1066 1268 1285">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,54 (s a, 1H), 7,10-7,28 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,75 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 11,25 Hz, 6H), 1,96 (quin, J = 6,11 Hz, 2H); EM: 405 [M + 1]</p>	C
141	 <p data-bbox="292 1749 815 1834">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(piperazm-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1458 1268 1711">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm 8,09 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,35 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,92 - 3,02 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,06 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J = 5,81 Hz, 6H); EM: 536 [M + 1]</p>	F

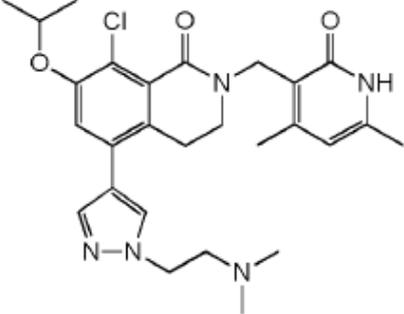
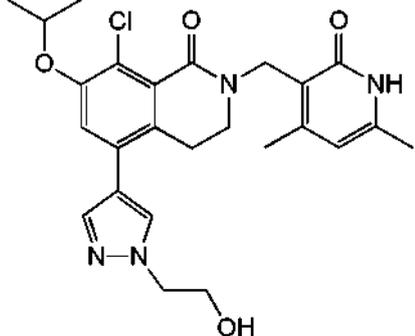
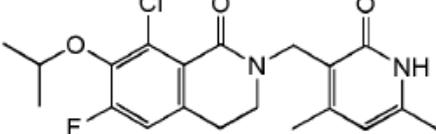
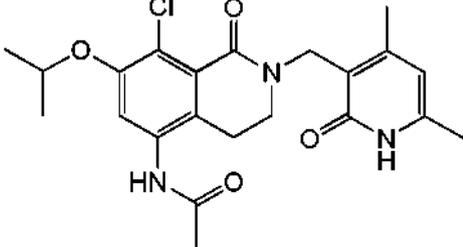
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
142	 <p data-bbox="288 568 815 651">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 427 1273 595">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 7,33 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,79 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); EM: 401 [M + 1]</p>	A
144	 <p data-bbox="272 1010 826 1122">N-({8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)metil}-1-metilpiperidin-4-carboxamida</p>	<p data-bbox="834 775 1273 1021">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 8,35 (s a, 2 H) 8,27 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,50-4,60 (m, 3 H) 4,20 (d, J = 5,50 Hz, 2 H) 3,32 - 3,37 (m, 2 H) 2,89 (d, J = 9,54 Hz, 2 H) 2,67 (t, J = 5,96 Hz, 2 H) 2,22 - 2,28 (m, 3H) 2,11-2,21(m, 7H) 2,02 - 2,11 (m, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 1,28 (d, J = 6,05 Hz, 6 H); EM: 529 [M + 1]</p>	G
146	 <p data-bbox="272 1379 826 1458">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1234 1273 1368">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 6,10 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); EM: 411 [M + 1]</p>	C
147	 <p data-bbox="264 1648 826 1727">8-cloro-7-[(1,1-difluoropropan-2-il)oxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1514 1273 1704">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14-5,86 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H); EM: 411 [M + 1]</p>	C
148	 <p data-bbox="272 1951 826 2029">7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1805 1273 1995">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,07-7,15 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,39 (sext, J = 5,97 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60-1,82 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM: 389 [M + 1]</p>	C

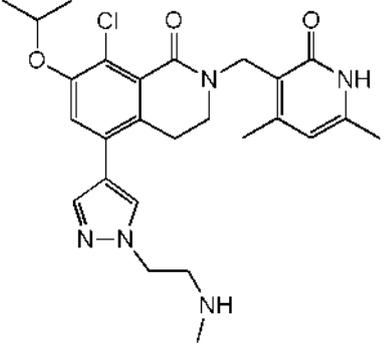
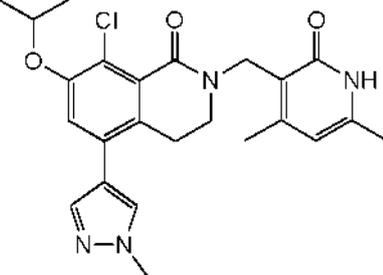
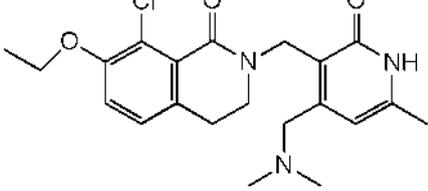
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
149	 <p>7-(butan-2-iloxi)-6-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 389 [M + 1]	C
150	 <p>5-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,52 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,82 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,69 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); EM: 377 [M + 1]	C
151	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,32-7,33 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 2,83-2,84 (d, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 2,12-2,17 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 6H); EM: 482 [M+1]	F
152	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Metanol): δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,35-4,35 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,49 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,36-1,35 (m, 6H); EM: 538 [M + 1]	F

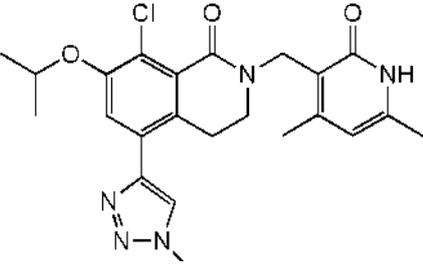
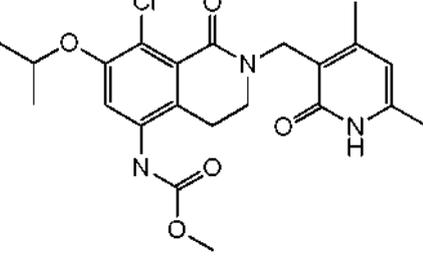
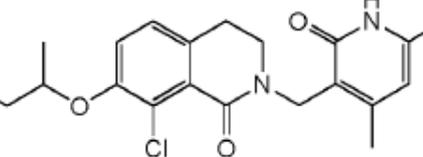
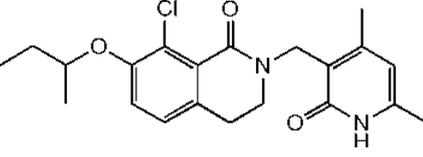
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
153	 <p data-bbox="277 748 826 831">8-cloro-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 510 1268 707">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 512 [M + 1]</p>	F
154	 <p data-bbox="277 1256 826 1339">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1003 1268 1223">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,58 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 485 [M + 1]</p>	F
155	 <p data-bbox="277 1563 826 1646">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluoro-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1417 1268 1615">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,54 (s a, 1H), 7,23 (d, J = 10,51 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,39 (td, J = 5,99, 12,23 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (d, J = 5,99 Hz, 6H); EM: 393 [M+1]</p>	C
156	 <p data-bbox="277 1966 826 2049">N-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}acetamida</p>	<p data-bbox="839 1794 1268 1933">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 9,62 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), δ 3,35-3,44 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,16-2,12 (d, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,29-1,27 (s, 6 H); EM: 432 [M + 1]</p>	Y

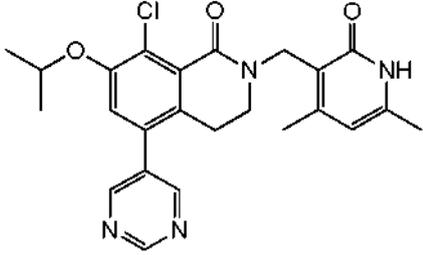
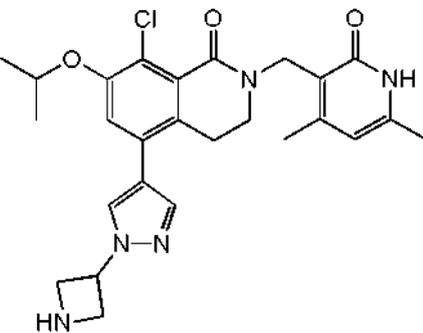
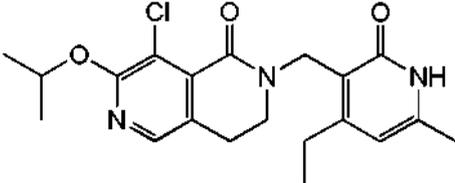
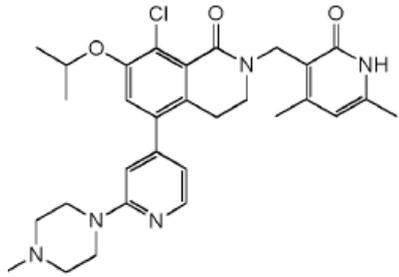
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
157	 <p data-bbox="284 768 818 853">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 521 1265 712">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 498 [M + 1]</p>	F
158	 <p data-bbox="284 1211 818 1296">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1003 1265 1193">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 455 [M + 1]</p>	F
159	 <p data-bbox="284 1563 818 1648">8-cloro-2-[(4-[(dimetilamino)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1406 1265 1574">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H); EM: 404 [M+1]</p>	C

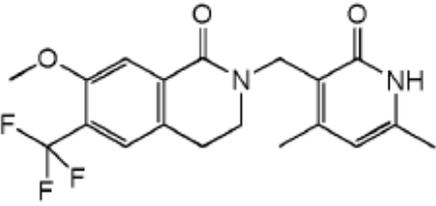
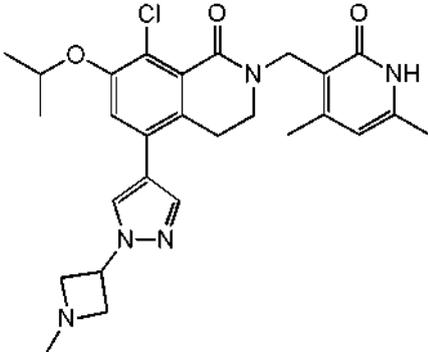
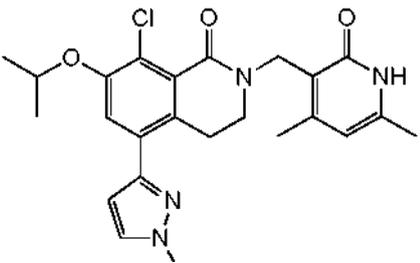
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
160	 <p data-bbox="279 694 821 784">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 504 1265 683">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,31 (m, 6H); EM: 456 [M + 1]</p>	F
161	 <p data-bbox="279 1131 821 1220">{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}carbamato de metilo</p>	<p data-bbox="842 940 1265 1108">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), δ 4,50 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 448 [M + 1]</p>	Y
162	 <p data-bbox="279 1444 821 1534">7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1276 1265 1500">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (sext, J = 5,97 Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 1,23 (d, J = 5,99 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,40 Hz, 3H); EM: 389 [M + 1]</p>	C
163	 <p data-bbox="279 1747 821 1836">7-(butan-2-iloxi)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1579 1265 1825">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (sext, J = 5,92 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,74 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (tc, J = 6,72, 13,37 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,11 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM: 389 [M + 1]</p>	C

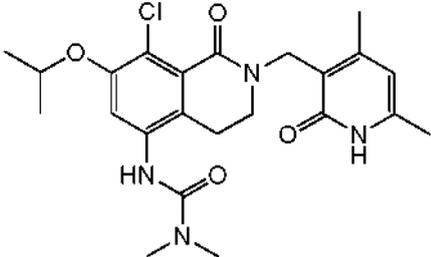
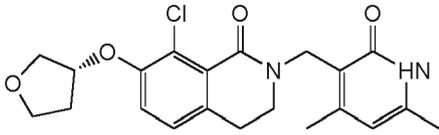
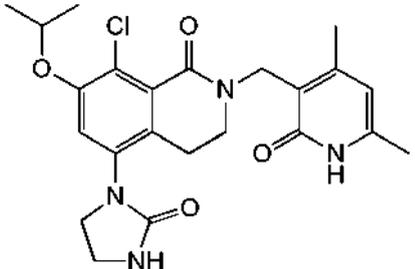
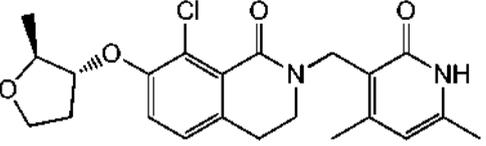
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
164	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 452 [M + 1]</p>	F
165	 <p>5-[1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,35-6,46 (m, 2H), 5,44-5,54 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8 Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,42 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,34 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 4 Hz, 6H); EM: 496 [M + 1]</p>	F
166	 <p>8-cloro-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,56 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,25 (quin, J = 6,14 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,42 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,11 Hz, 6H), 1,00 (t, J = 7,58 Hz, 3H); EM: 390 [M+1]</p>	J
167	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 2H), 3,77 y 3,05 (m, 8H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 550 [M + 1].</p>	F

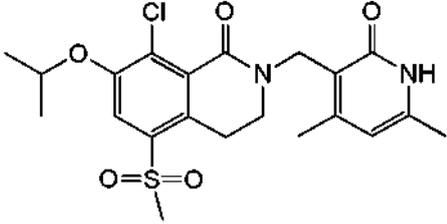
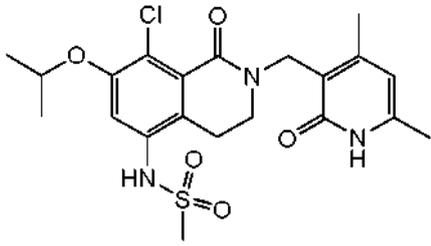
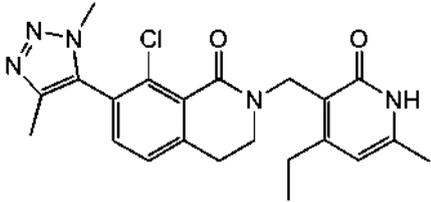
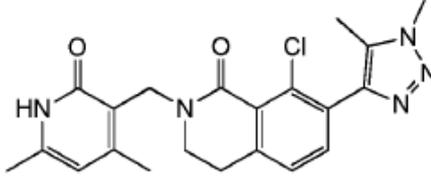
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
168	 <p data-bbox="272 607 829 689">2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-7-metoxi-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 465 1252 600">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 7,74 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,66 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,66 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); EM: 381 [M+1]</p>	B
169	 <p data-bbox="280 1111 825 1193">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 869 1262 1059">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (d, J = 4 Hz, 6H); EM: 510 [M + 1]</p>	F
170	 <p data-bbox="272 1536 829 1619">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1350 1262 1518">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 455 [M + 1]</p>	F
171	<p data-bbox="316 1664 375 1686">Quiral</p>  <p data-bbox="296 1872 810 1955">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1697 1262 1921">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 7,21 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,06-5,12 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,74-3,93 (m, 4H), 3,38 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H); EM: 403 [M+1]</p>	C

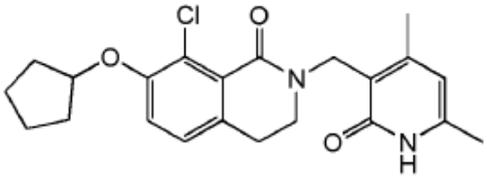
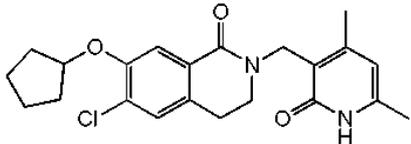
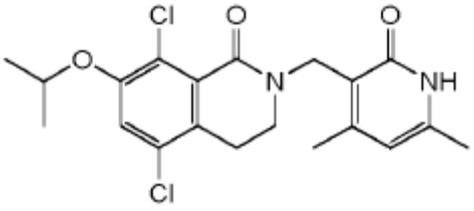
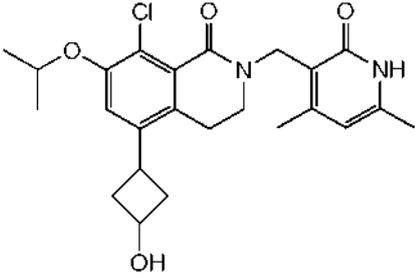
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
172	 <p data-bbox="280 678 826 763">3-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}-1,1-dimetilurea</p>	<p data-bbox="839 421 1268 584">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), δ 4,53-4,49 (m, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,47 (s, 2H), 2,16-2,12 (d, 6H), 1,30-1,28 (d, 6H); EM: 461 [M + 1]</p>	Y
173	<p data-bbox="323 801 384 831">Quiral</p>  <p data-bbox="292 1010 810 1093">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 835 1268 1055">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,30 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,73-3,92 (m, 4H), 3,37 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92-2,01 (m, 1H); EM: 403 [M+1]</p>	C
174	 <p data-bbox="280 1429 826 1514">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1216 1268 1413">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 459 [M + 1]</p>	X
175	 <p data-bbox="280 1731 826 1816">2,5-anhidro-3-O-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-1,4-dideoxi-D-eritro-pentitol</p>	<p data-bbox="839 1547 1268 1816">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,35 (s a, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (dc, J = 2,38, 6,46 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 3,00, 8,34 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,37 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,60 Hz, 3H); EM: 417 [M+1]</p>	C

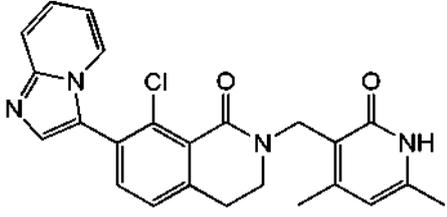
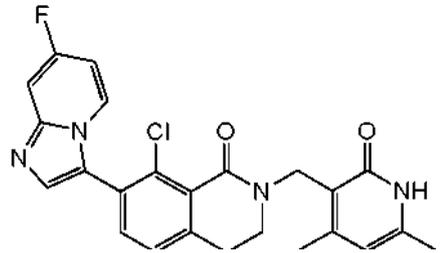
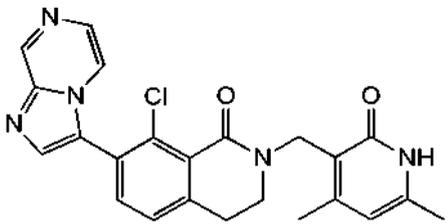
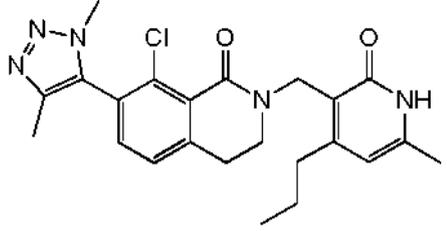
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
176	 <p data-bbox="292 633 810 719">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(metilsulfonil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 465 1273 629">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ 7,69 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40-1,39 (d, J = 6,0, 6H); EM: 453 [M + 1]</p>	X
177	 <p data-bbox="276 1032 826 1117">N-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il}metanosulfonamida</p>	<p data-bbox="834 853 1273 1016">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), δ 4,61-4,55 (m, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76-2,73 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM: 490 [M+Na]</p>	X
178	 <p data-bbox="276 1386 826 1471">8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1200 1273 1366">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,47-7,40 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM: 426 [M + 1]</p>	D
179	 <p data-bbox="292 1704 810 1789">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1541 1273 1738">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM: 412 [M + 1]</p>	D

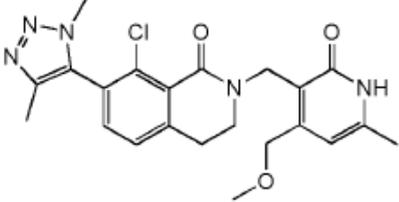
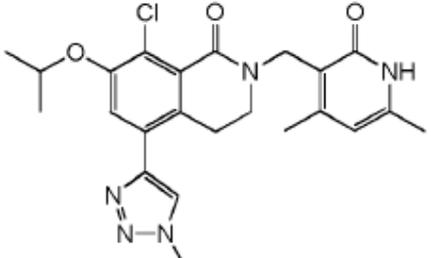
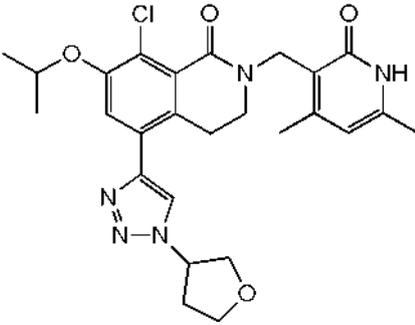
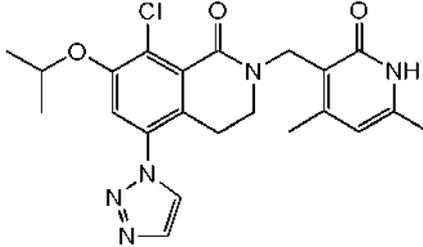
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
180	 <p data-bbox="272 577 831 663">8-cloro-7-(ciclopentiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 439 1268 607">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d4) δ 7,06-7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-2,04 (m, 6H), 1,68 (s a, 2H); EM: 401 [M + 1]</p>	C
181	 <p data-bbox="272 869 831 954">6-cloro-7-(ciclopentiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 730 1268 920">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (s a, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,62 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,60 Hz, 3H), 2,76 (t, J = 6,48 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,98 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 4H), 1,57-1,68 (m, 2H); EM: 401 [M + 1]</p>	C
182	 <p data-bbox="272 1218 831 1303">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1043 1268 1234">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (s a, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,71 (td, J = 6,01, 12,07 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,41 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J = 5,99 Hz, 6H); EM: 409 [M+1]</p>	C
183	 <p data-bbox="272 1637 831 1722">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(3-hidroxiciclobutil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1424 1268 1615">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): 7,14 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (t, J = 6,4, 1H), 4,36 (t, J = 5,6, 1H), 3,71 (d, J = 6,8, 1H), 3,42 (t, J = 5,6, 2H), 2,68 (t, J = 5,6, 2H), 2,40 (t, J = 7,2, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6, 6H); EM: 445 [M + 1]</p>	F

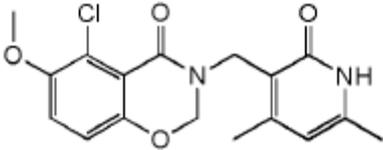
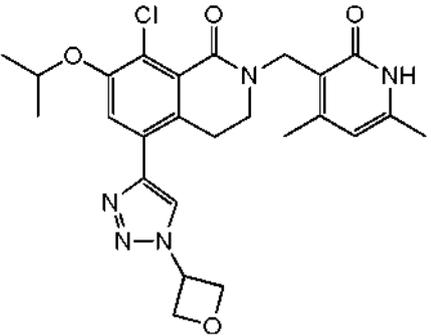
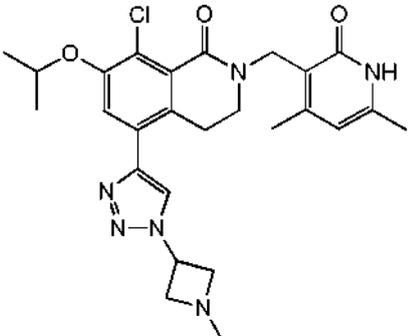
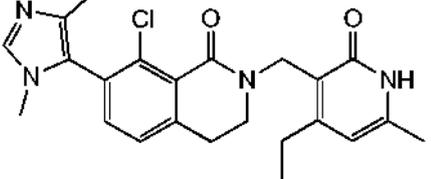
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
184	 <p data-bbox="288 618 815 703">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 454 1268 622">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); EM: 433 [M + 1]</p>	único
185	 <p data-bbox="288 1005 815 1090">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 806 1268 1005">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8,19 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,39 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); EM: 451 [M + 1]</p>	único
186	 <p data-bbox="288 1379 815 1464">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1193 1268 1393">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 9,40 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,32 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); EM: 434 [M + 1]</p>	único
187	 <p data-bbox="288 1753 815 1839">8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1568 1268 1767">RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,44 (c, J = 8,5 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,59 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); EM: 440 [M + 1]</p>	D

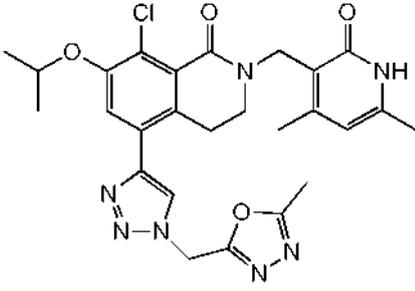
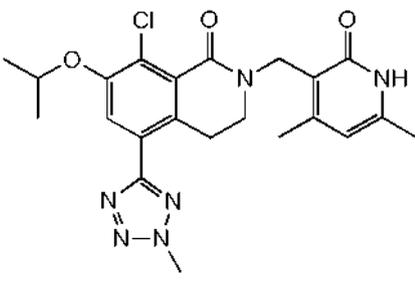
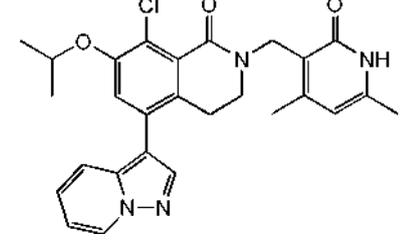
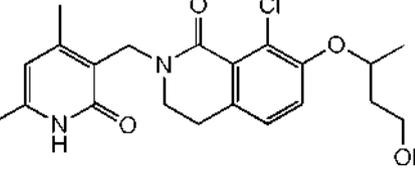
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
188	 <p data-bbox="296 640 807 723">8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[[4-(metoximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 477 1268 640">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,47-7,40 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); EM: 442 [M + 1]</p>	D
189	 <p data-bbox="296 1077 807 1160">5-[1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 898 1268 1061">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol): δ 8,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 6H); EM: 497 [M + 1]</p>	F
190	 <p data-bbox="296 1581 807 1664">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-[1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1335 1268 1543">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,24 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6 Hz, 6 H); EM: 512 [M + 1]</p>	F
191	 <p data-bbox="296 1984 807 2067">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="839 1805 1268 1968">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,32 (s, 1H), 7,825 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41-1,39 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM: 442 [M + 1]</p>	F

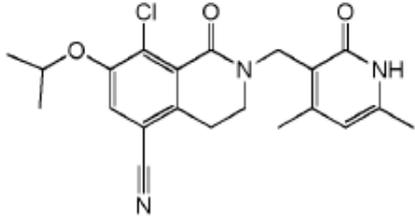
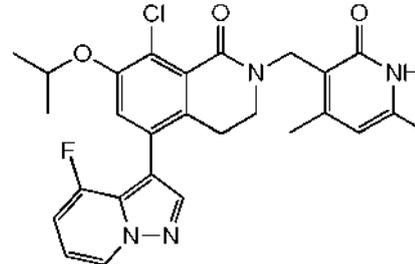
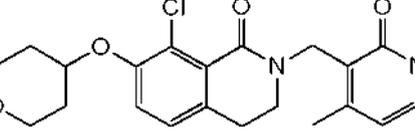
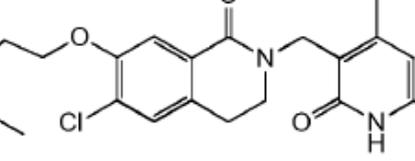
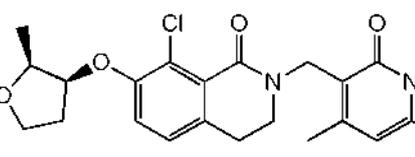
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
192	 <p data-bbox="280 562 823 645">5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona</p>	<p data-bbox="834 443 1273 584">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 349 [M + 1]</p>	C
193	 <p data-bbox="280 1055 823 1137">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 801 1273 1025">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 5,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 498 [M + 1]</p>	F
194	 <p data-bbox="280 1563 823 1646">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1310 1273 1534">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol): δ 8,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); EM: 511 [M + 1]</p>	F
195	 <p data-bbox="280 1906 823 1989">8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1758 1273 1928">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Etanol): δ 8,01 (a, s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 3H); EM: 425 [M + 1]</p>	D

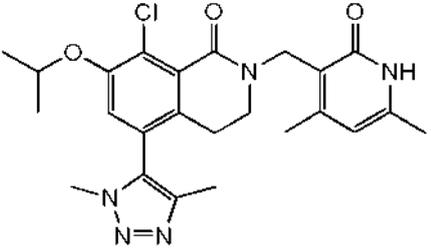
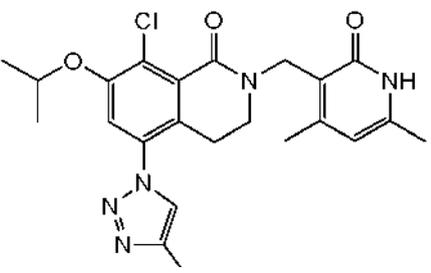
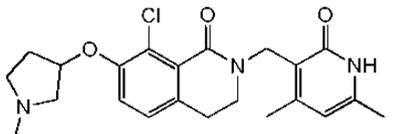
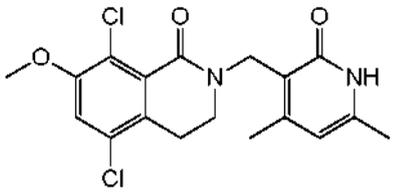
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
196	 <p data-bbox="272 696 826 808">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-{1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1,2,3-triazol-4-il}-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 495 1265 685">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,40 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,74-4,69 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM: 538 [M + 1]</p>	F
197	 <p data-bbox="272 1155 826 1234">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 954 1265 1122">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol): δ 7,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 457 [M + 1]</p>	F
198	 <p data-bbox="272 1536 826 1615">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1301 1265 1581">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,57-11,52 (s a, 1H), 8,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,19-8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26-7,21 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,61-4,56 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,19 (d, J = 20 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H); EM: 491 [M + 1]</p>	F
199	 <p data-bbox="272 1850 826 1928">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxitbutan-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1682 1265 1895">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,88 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3H); EM: 406 [M + 1]</p>	A

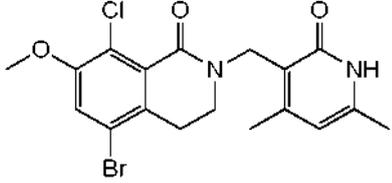
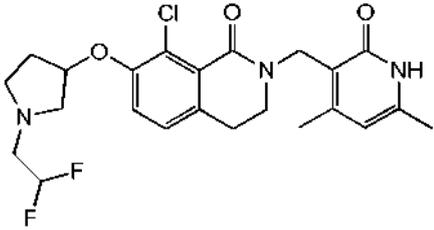
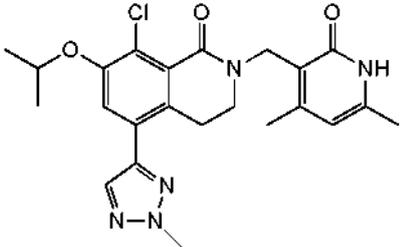
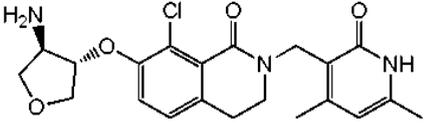
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
200	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol): δ 7,56 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,74-4,71 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 400 [M + 1]</p>	F
201	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(4-fluoropirazob[1,5-a]piridin-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 6,95-9,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,62-8,68 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,11 (d, J = 26 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 509 [M + 1]</p>	F
202	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (s a, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,63-4,62 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 11,2 Hz, 6H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H); EM: 417 [M + 1]</p>	A
203	 <p>6-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s a, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 3,39-3,58 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,77 (t, J = 6,48 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 2H); EM: 405 [M + 1]</p>	C
204	 <p>2,5-anhidro-3-O-[(8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,4-dideoxi-L-treo-pentitol</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-17mm) d 11,53 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93-3,97 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 5,94, 8,47 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 6,38 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (dddd, J = 1,76, 5,94, 7,76, 13,59 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,38 Hz, 3H); EM: 417 [M+1]</p>	A

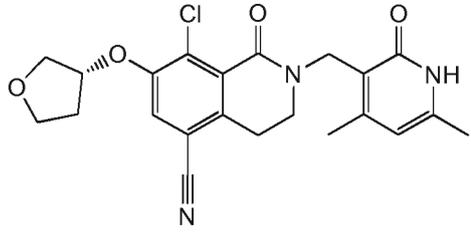
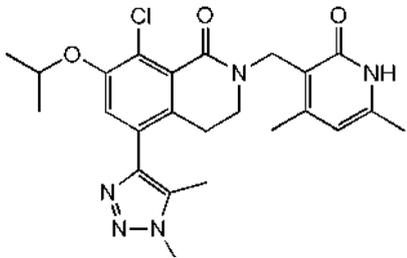
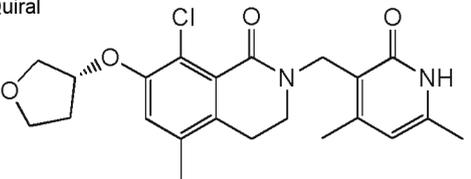
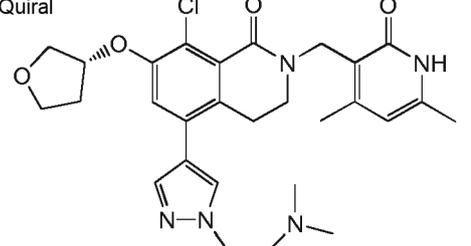
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
205	 <p data-bbox="272 667 829 757">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 488 1267 654">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,20 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H); EM: 470 [M + 1]</p>	F
206	 <p data-bbox="272 1104 829 1193">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 913 1267 1079">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,75(s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41-1,39 (d, J = 6,0Hz, 6H); EM: 456 [M + 1]</p>	F
207	 <p data-bbox="272 1413 829 1503">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1294 1267 1438">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,21 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,31-2,66 (m, 7H); EM: 416 [M + 1]</p>	A
208	 <p data-bbox="272 1753 829 1809">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1608 1267 1742">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 381 [M + 1]</p>	C

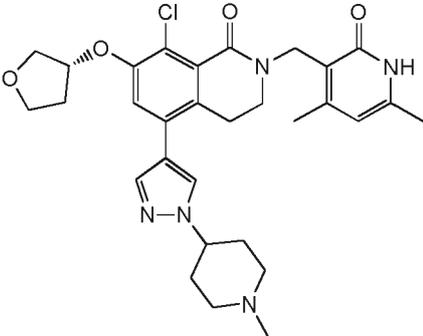
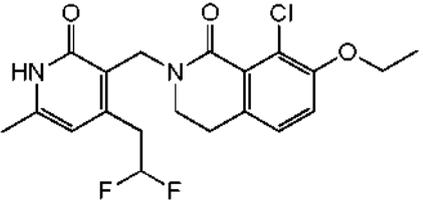
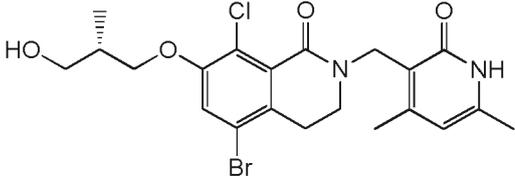
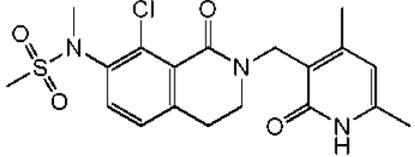
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
209	 <p data-bbox="327 584 778 667">5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 450 1273 591">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 425 [M + 1]</p>	C
210	 <p data-bbox="284 949 821 1032">8-cloro-7-[[1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 779 1273 949">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,13 (c, J = 8 Hz, 2H), 6,13-5,84 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 4H), 2,84-2,78 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 7H), 2,05-2,01 (m, 1H); EM: 466 [M + 1]</p>	A
211	 <p data-bbox="276 1352 831 1435">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1173 1273 1339">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,88 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 456 [M + 1]</p>	F
212	 <p data-bbox="276 1671 831 1753">7-[[[(3S,4R)-4-aminotetrahidrofurano-3-il]oxi]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="834 1496 1273 1771">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,79 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (dd, J = 4,34, 10,33 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 4,28, 8,56 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 10,03 Hz, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,38 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,75 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 418 [M+1]</p>	A

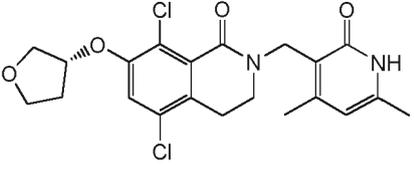
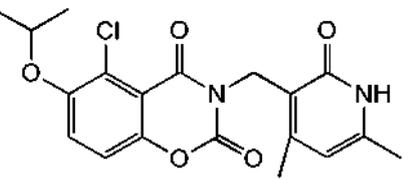
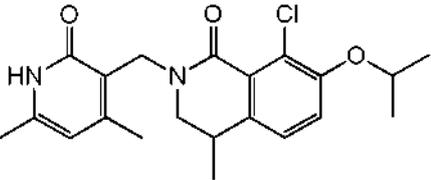
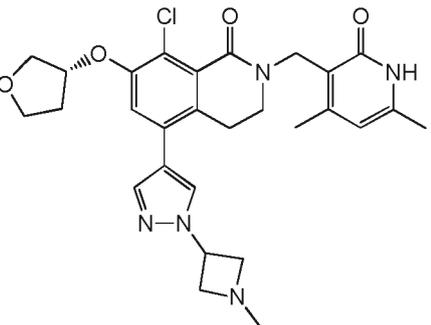
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
213	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,68-3,67 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H); EM: 428 [M + 1]</p>	F
214	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,14 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,37-1,35 (m, 6H); EM: 470 [M + 1]</p>	F
215	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,20 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 4H), 3,56-3,55 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H); EM: 417 [M+1]</p>	F
216	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,41 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); EM: 562 [M+Na]</p>	F

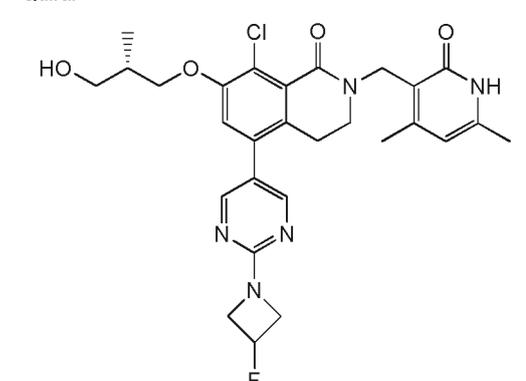
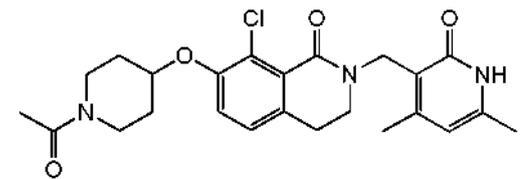
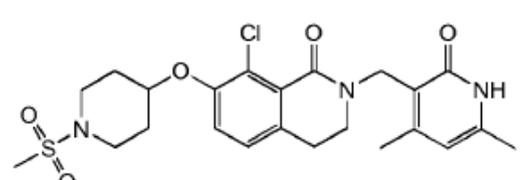
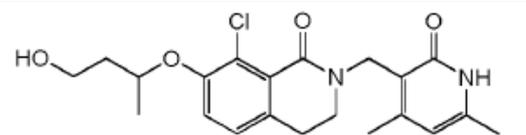
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
218	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 4H), 4,33 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 4H); EM: 566 [M + 1]</p>	F
219	 <p>8-cloro-2-[[4-(2,2-difluoroetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-etoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d 11,74 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 6,08-6,41 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08 (c, J = 7,09 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 3,32 (dt, J = 4,40, 18,10 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,34 (t, J = 6,97 Hz, 3H); EM: 411 [M+1]</p>	C
220	<p>Quiral</p>  <p>5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) δ 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 5,69, 9,35 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 6,24, 9,17 Hz, 1H), 3,41-3,49 (m, 5H), 2,79 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,97 Hz, 3H); EM: 485 [M + 1]</p>	C
221	 <p>N-{8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-N-metilmetanosulfonamida</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm): δ 7,72 (d, J = 7,89 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,63-4,70 1H), 3,69 (s, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,78-3,04 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 6H); EM: 424 [M + 1]</p>	D

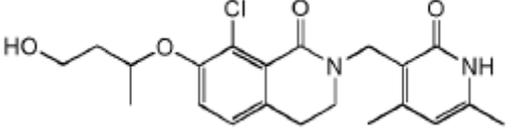
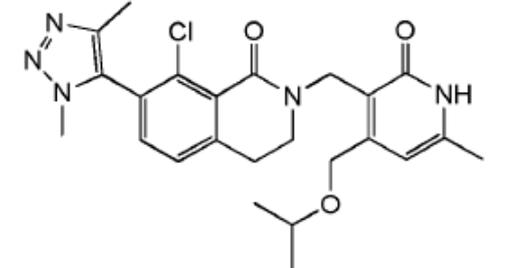
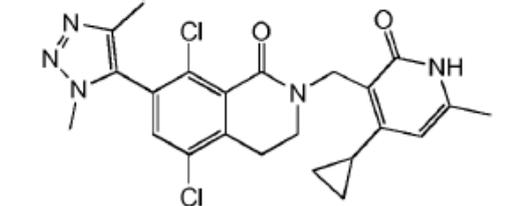
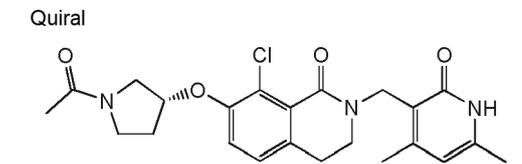
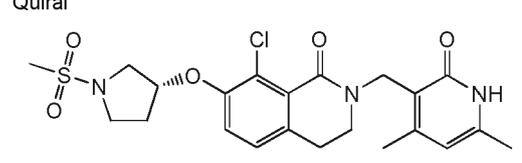
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
222	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,79-3,90 (m, 4H), 3,41-3,43 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 1H); EM: 437 [M + 1]</p>	C
223	 <p>5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2H-1,3-benzoxazina-2,4(3H)-diona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,26 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 391 [M + 1]</p>	único
224	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-17mm) d ppm 11,54 (s a, 1 H) 7,24 (d, J = 8,36 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,58 Hz, 1H) 5,89 (s, 1H) 4,59 - 4,66 (m, 2H) 4,52 - 4,57 (m, 1H) 3,44 (dd, J = 12,76, 3,96 Hz, 1H) 3,19 (dd, J = 12,98, 5,50 Hz, 1H) 2,91 (dd, J = 10,89, 5,39 Hz, 1 H) 2,17 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 1,29 (dd, J = 5,94, 3,08 Hz, 6 H) 1,05 (d, J = 6,82 Hz, 3H); EM: 389 [M+1]</p>	V
225	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 8,39 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,39 (t, J = 6,4, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,6, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90 (t, J = 5,6, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 1H); EM: 538 [M + 1]</p>	F

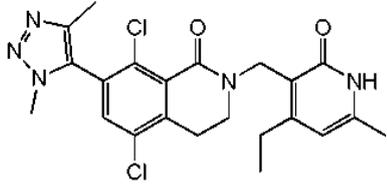
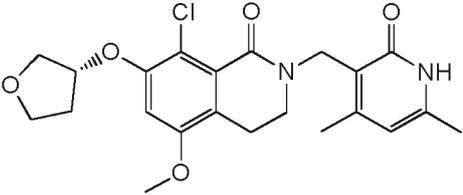
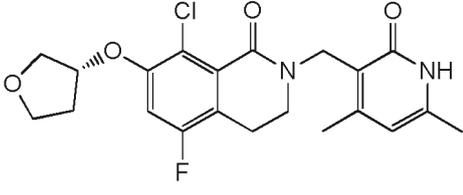
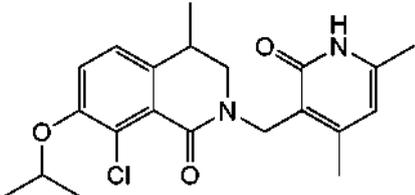
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
226	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-7-[[2S]-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s a, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,53 (sept d, J = 3,18, 57,46 Hz, 1H), 4,54-4,60 (m, 3H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 3H), 3,96 (dd, J = 6,24, 9,41 Hz, 1H), 3,44 (dtd, J = 4,89, 10,55, 15,83 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,11 Hz, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,85 Hz, 3H); EM: 556 [M + 1]</p>	F
227	 <p>7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,68 (tt, J = 3,30, 6,85 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,34-3,46 (m, 4H), 2,75 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H); EM: 458 [M + 1]</p>	C
228	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s a, 1H), 7,29 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 (tt, J = 3,24, 6,17 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,38 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, J = 3,18 Hz, 2H), 3,14-3,21 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, J = 4,16, 8,68, 8,68 Hz, 2H), 1,80 (dtd, J = 3,18, 6,48, 13,20 Hz, 2H); EM: 494 [M + 1]</p>	C
230	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxiбутан-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) 11,0 (s a, 1H), 7,00 (d, J = 2,81 Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, J = 1,71 Hz, 2H), 4,62 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,59 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 2,05; EM: 405 [M + 1]</p>	C

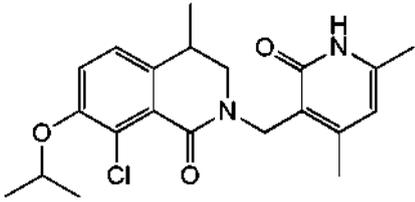
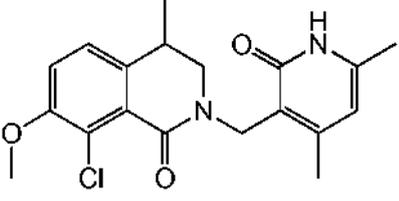
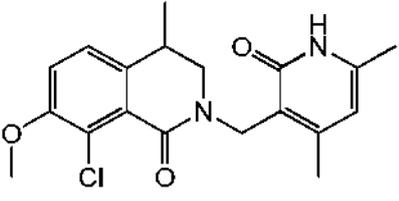
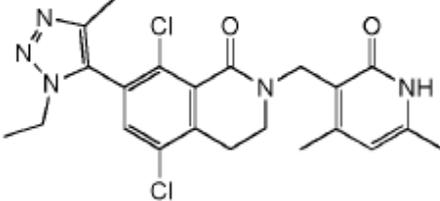
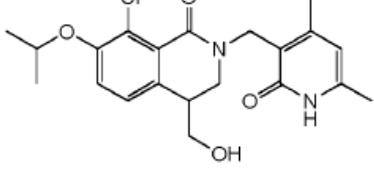
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
231	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxiбутан-2-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) 11,0 (s a 1 H), 7,00 (d, J = 2,81 Hz, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 4,81 (d, J = 1,71 Hz, 2 H), 4,62 (s a, 1 H), 3,92 (s a, 1 H), 3,86 (s a, 1 H), 3,59 (t, J = 6,17 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 6,05 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,12 - 2,05 (m, 1 H), 1,99 - 2,05; EM: 405 [M+1]</p>	C
232	 <p>8-cloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(6-metil-2-oxo-4-[(propan-2-iloxi)metil]-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,47-7,42 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,62 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6 Hz, 6H); EM: 470 [M + 1]</p>	D
233	 <p>5,8-dicloro-2-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,36 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H); EM: 472, 474 [M+1]</p>	D
234	<p>Quiral</p>  <p>7-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-il]oxi-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s a, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 2,45, 8,31 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,04-5,16 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,43-3,84 (m, 4H), 3,38 (t, J = 5,50 Hz, 3H), 2,75 (t, J = 4,52 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 2,01-2,07 (m, 1H), 1,95 (d, J = 17,12 Hz, 3H); EM: 444 [M+1]</p>	C
235	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s a, 1H), 7,27 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,61 (dd, J = 4,16, 11,98 Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05-2,26 (m, 2H); EM: 480 [M + 1]</p>	C

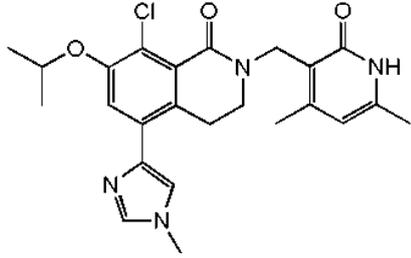
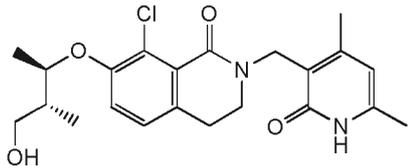
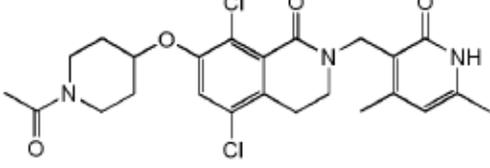
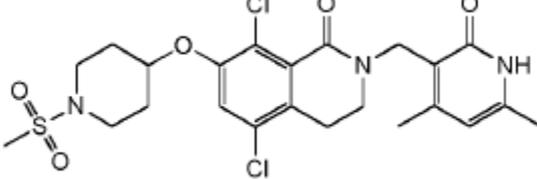
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
236	 <p>5,8-dicloro-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,56 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,57 (c, J = 7,34 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,58 Hz, 3H); EM: 460, 462 [M+1]</p>	D
237	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metoxi-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 6,83 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,15-5,14 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,43-3,40-3,39 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H); EM: 433 [M + 1]</p>	C
238	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-fboro-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,70-12,50 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16-2,15 (m, 2H); EM: 421 [M + 1]</p>	C
239	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, RMN de flujo con pico de agua grande a 3,38 ppm oscurece uno de los picos esperados) d 11,54 (s a, 1 H), 7,23 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,61 (t, J = 2,75 Hz, 1 H), 4,57 - 4,64 (m, 1 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 3,18 (d, J = 12,65 Hz, 1 H), 2,87 - 2,92 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,27 (dd, J = 5,96, 2,48 Hz, 6 H), 1,04 (d, J = 6,79 Hz, 3 H); EM: 389 [M + 1]</p>	V

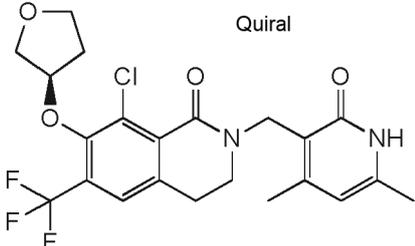
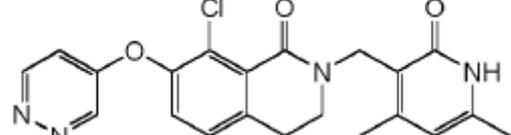
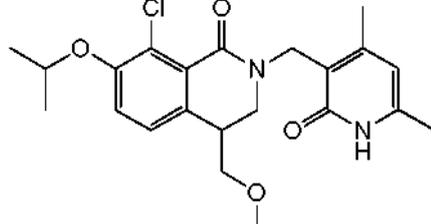
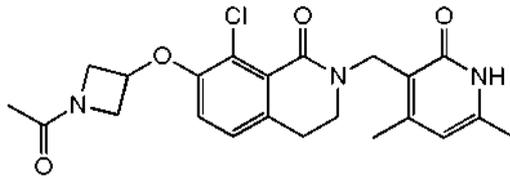
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
240	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, RMN de flujo con pico de agua grande a 3,38 ppm oscurece uno de los picos esperados) d 11,54 (s a, 1 H), 7,23 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,61 (t, J = 2,75 Hz, 1 H), 4,57 - 4,64 (m, 1 H), 4,49 - 4,56 (m, 1 H), 3,18 (d, J = 12,65 Hz, 1 H), 2,87 - 2,92 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,27 (dd, J = 5,96, 2,48 Hz, 6 H), 1,04 (d, J = 6,79 Hz, 3 H); EM: 389 [M + 1]</p>	V
241	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, RMN de flujo con pico de agua grande a 3,38 ppm oscurece alguno de los picos esperados) 11,55 (s a, 1 H), 7,20 (c, J = 8,62 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 4,62 (d, J = 13,76 Hz, 2 H), 4,53 (d, J = 13,75 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); EM: 361 [M + 1]</p>	V
242	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, RMN de flujo con pico de agua grande a 3,38 ppm oscurece alguno de los picos esperados) 11,55 (s a, 1 H), 7,20 (c, J = 8,62 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 4,62 (d, J = 13,76 Hz, 2 H), 4,53 (d, J = 13,75 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); EM: 361 [M + 1]</p>	V
243	 <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 11,54 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,57 (s, 2H), 4,00-4,17 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,27 Hz, 3H); EM: 460, 462 [M+1]</p>	D
244	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (s a, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,62 (td, J = 5,99, 11,98 Hz, 1H), 4,41-4,58 (m, 2H), 3,63 (d, J = 10,76 Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,81 (s a, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,16-1,35 (m, 6H); EM: 405 [M + 1]</p>	V

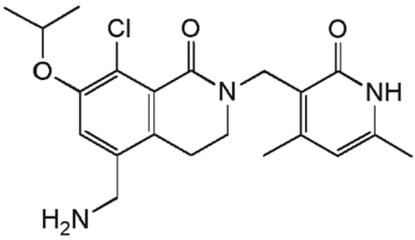
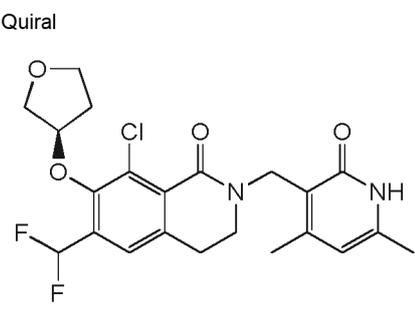
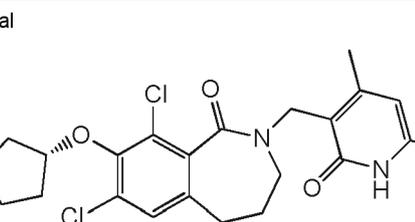
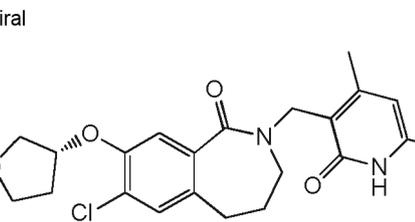
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
245	 <p data-bbox="284 683 821 772">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 459 1265 660">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): δ 7,70 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,38-3,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97-2,906 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37-1,36 (d, J = 6 Hz, 6H);</p> <p data-bbox="842 676 1013 705">EM: 455 [M + 1]</p>	F
246	 <p data-bbox="284 1048 821 1137">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S,3S)-4-hidroxi-3-metilbutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 880 1265 1081">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): δ 7,16-7,12 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,81-2,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,10-1,08 (m, 3H); EM: 419 [M + 1]</p>	A
247	 <p data-bbox="284 1373 821 1462">7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1216 1265 1417">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,82-4,81 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,65-3,63 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,43-3,39 (m, 4H), 2,83-2,80 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,51 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82 (m, 1H); EM: 492 [M + 1]</p>	C
248	 <p data-bbox="284 1702 821 1792">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(metilsulfonil) piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1534 1265 1736">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,77-4,76 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,43-3,42 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,83-2,82 (t, 2H), 2,15-2,12 (d, J = 12,4 Hz, 6H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H); EM: 528 [M + 1]</p>	C

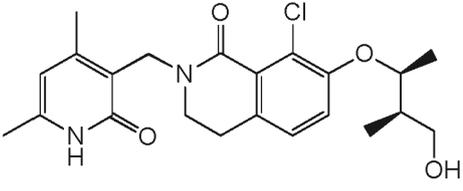
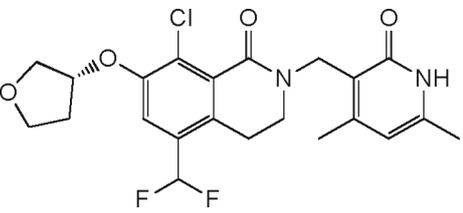
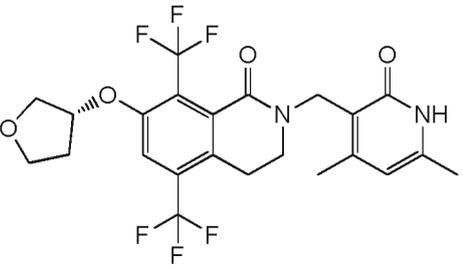
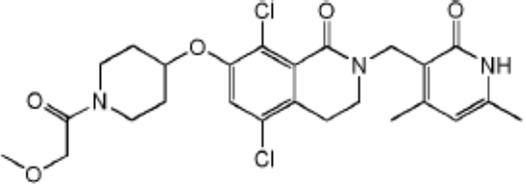
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
249	 <p>Quiral</p> <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,14 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,80-3,95 (m, 3H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,45 (t, J = 6,24 Hz, 3H), 2,88 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM: 471 [M + 1]</p>	C
250	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(piridazin-4-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d 11,56 (s a, 1H), 9,15 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 6,05 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,93, 5,87 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 411 [M+1]</p>	C
251	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(metoximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,52 (s a, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,70 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 4,62 (td, J = 5,96, 12,04 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 3,37-3,55 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 5,44, 9,23 Hz, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (dd, J = 4,65, 5,75 Hz, 6H); EM: 419 [M + 1]</p>	V
252	 <p>7-[(1-acetilazetidín-3-il)oxi]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s a, 1H), 7,17 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,06 (tt, J = 3,84, 6,50 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 6,30, 10,33 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 3,12, 9,48 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 3,85, 10,58 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 6,17 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); EM: 430 [M + 1]</p>	C

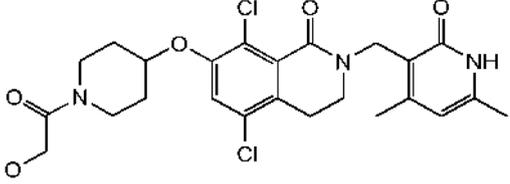
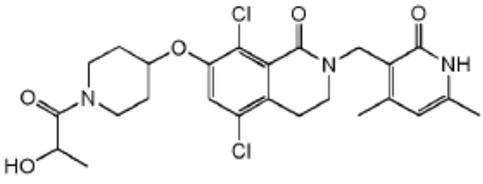
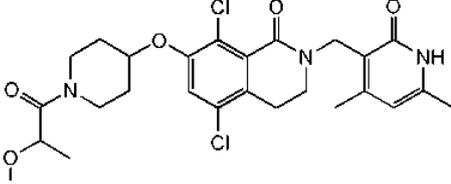
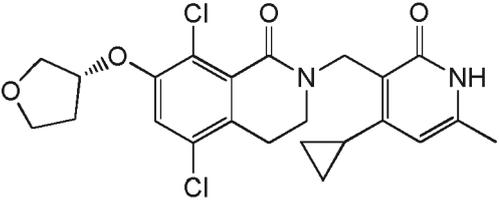
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
254	 <p>5-(aminometil)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol): δ 7,27 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,48-3,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84-2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36-1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H); EM: 404 [M + 1]</p>	G
255	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-6-(difluorometil)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm): δ 7,48 (s, 1H), 6,67-7,23 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,07 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (c, J = 7,83 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 10,64 Hz, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 3,85, 10,64 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 6,24 Hz, 3H), 2,86 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 2,14 (s a, 3H), 2,06-2,14 (m, 4H); EM: 453 [M + 1]</p>	C
256	<p>Quiral</p>  <p>7,9-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,00 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,40 Hz, 2H), 3,89-4,07 (m, 2H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,35 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 6,36, 13,69 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 4H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,44-1,62 (m, 1H); EM: 452 [M + 1]</p>	S
257	<p>Quiral</p>  <p>7-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,11 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,93-5,19 (m, 1H), 4,61 (d, J = 3,18 Hz, 2H), 3,84-4,00 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 2H), 2,83 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 3H), 2,10-2,15 (m, 3H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,24 (s, 2H); EM: 417 [M + 1]</p>	S

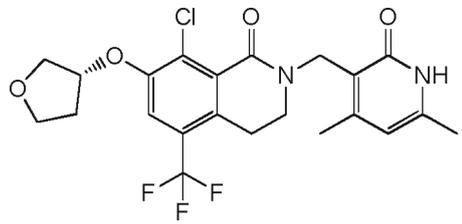
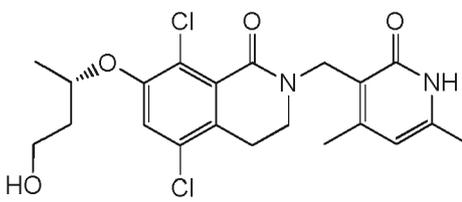
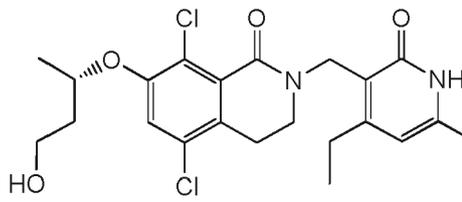
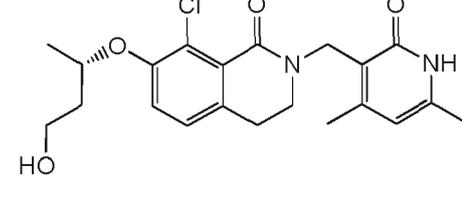
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
258	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[2S,3R]-4-hidroxi-3-metilbutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): δ 7,18-7,11 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,27-1,26 (m, 3H), 1,03-1,02 (m, 3H); EM: 419 [M + 1]</p>	A
259	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-5-(difluorometil)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d4): δ 7,35 (s, 1H), 6,76-7,11 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 3H), 3,92 (dt, J = 3,97, 8,28 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,27-2,35 (m, 4H), 2,23-2,28 (m, 4H), 2,05-2,21 (m, 1H); EM: 453 [M + 1]</p>	C
260	<p>Quiral</p>  <p>2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-5,8-bis(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,60 (s a, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,43 (s a, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,86-4,02 (m, 1H), 3,70-3,86 (m, 3H), 3,50 (t, J = 5,62 Hz, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 1H); EM: 505 [M + 1]</p>	F
261	 <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(metoxiacetil) piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm: 7,53 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,52 - 3,72 (m, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 2,82 (t, J = 6,15 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,81 - 1,96 (m, 2 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H); EM: 522 [M + 1]</p>	C

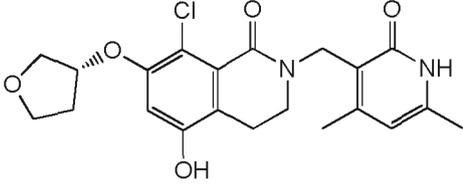
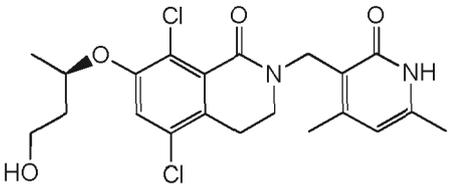
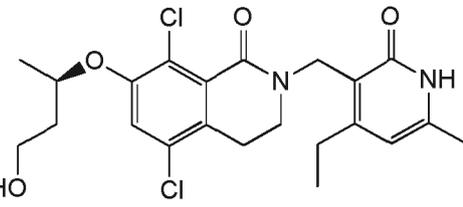
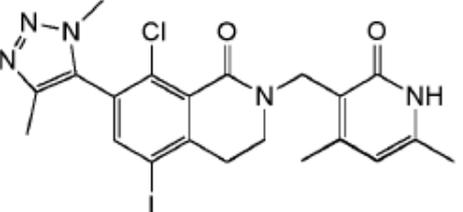
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
262	 <p data-bbox="276 607 826 689">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil) piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 416 1265 667">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,55 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,77 - 4,87 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 1 H), 2,82 (t, J = 6,15 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 1,57 - 1,73 (m, 2 H), 4 H están sombreados por el pico de H<sub>2</sub>O; EM: 508 [M + 1]</p>	C
263	 <p data-bbox="276 947 826 1030">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(2-hidroxiopropanoil) piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 763 1265 1014">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,54 (s, 1 H), 7,16 (s a, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,82 (s a, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,45 (quin, J = 6,62 Hz, 1 H), 3,59 - 3,79 (m, 2 H), 2,82 (t, J = 6,29 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,81 - 1,98 (m, 2 H), 1,53 - 1,73 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6,44 Hz, 3 H). 3 H están sombreados por el pico de H<sub>2</sub>O; EM: 522 [M + 1]</p>	C
264	 <p data-bbox="276 1305 826 1388">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(2-metoxipropanoil) piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1122 1265 1373">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,54 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,78 - 4,84 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,23 (c, J = 6,59 Hz, 1 H), 3,65 - 3,77 (m, 2 H), 3,46 - 3,50 (m, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 2,82 (t, J = 6,22 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 1,54 - 1,71 (m, 2 H), 1,22 (d, J = 6,59 Hz, 3 H); EM: 536 [M + 1]</p>	C
265	<p data-bbox="300 1447 355 1469">Quiral</p>  <p data-bbox="276 1720 826 1803">5,8-dicloro-2-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1514 1265 1765">RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,42 (s, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 5,18 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,85 - 3,92 (m, 2 H), 3,75 - 3,85 (m, 2 H), 2,82 (t, J = 6,15 Hz, 2 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,08 - 2,14 (m, 4 H), 1,98 (dd, J = 12,66, 6,07 Hz, 1 H), 0,84 - 0,91 (m, 3 H), 0,69 - 0,74 (m, 2 H); EM: 463 [M + 1]</p>	C

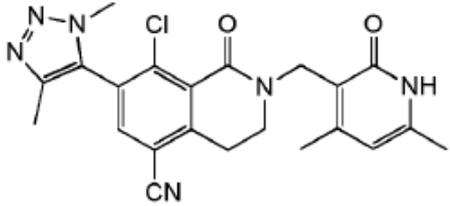
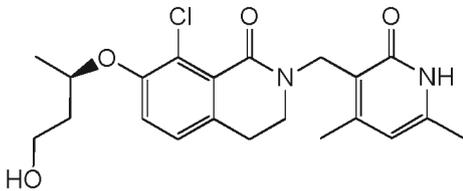
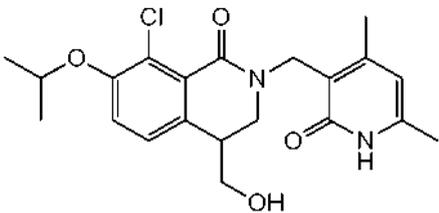
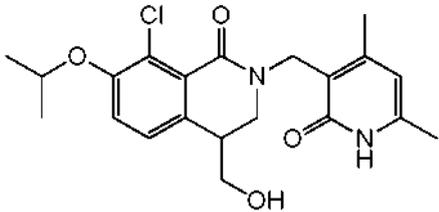
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
266	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,57 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,23-5,39 (m, J = 4,30 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,45 (t, J = 5,75 Hz, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H); EM: 471 [M + 1]</p>	F
267	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-4-hidroxibutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm: 7,31 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,66 (dc, J = 12,23, 6,11 Hz, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 2 H), 3,48 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,11 Hz, 3 H); EM: 439 [M + 1]</p>	C
268	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-4-hidroxibutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm: 7,31 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,66 (dc, J = 12,20, 6,00 Hz, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 3,47 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,66 (c, J = 7,50 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,11 Hz, 3 H), 1,13 (t, J = 7,58 Hz, 3 H); EM: 453 [M + 1]</p>	C
269	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-4-hidroxibutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm: 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,63 (dc, J = 12,32, 6,12 Hz, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 2,79 (t, J = 6,17 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 6,11 Hz, 3 H); EM: 405 [M + 1]</p>	C

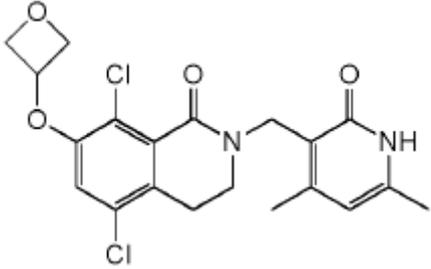
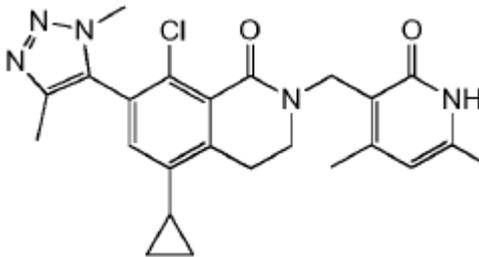
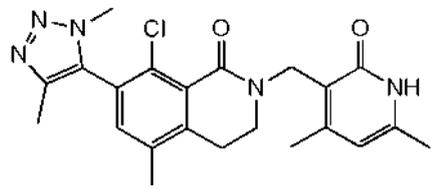
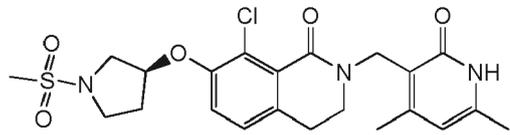
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
270	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (s a, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,70-3,93 (m, 5H), 2,61 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H); EM: 419 [M + 1]</p>	F
271	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxi-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm 7,31 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,66 (dc, J = 12,32, 6,16 Hz, 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 2 H), 3,48 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 5,99 Hz, 3 H); EM: 439 [M + 1]</p>	C
272	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxi-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm 7,31 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,66 (dc, J = 12,35, 6,11 Hz, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 3,47 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,66 (c, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,95 - 2,05 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,11 Hz, 3 H), 1,13 (t, J = 7,52 Hz, 3 H); EM: 453 [M + 1]</p>	C
273	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); EM: 538 [M + 1]</p>	X

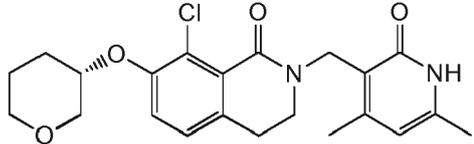
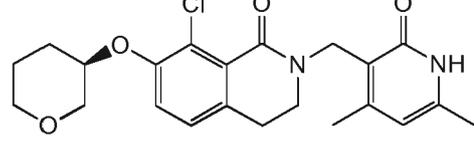
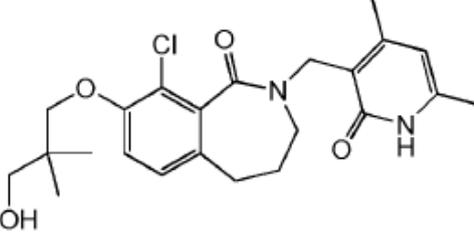
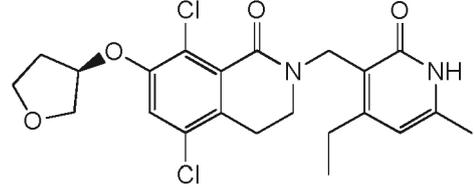
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
274	 <p data-bbox="292 616 813 705">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo</p>	<p data-bbox="842 465 1265 604">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,60 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); EM: 437 [M + 1]</p>	X
275	<p data-bbox="331 728 391 750">Quiral</p>  <p data-bbox="292 996 813 1086">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxiбутан-2-il]oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 779 1265 1030">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm: 7,14 - 7,20 (m, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,63 (dc, J = 12,32, 6,12 Hz, 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 2 H), 3,40 - 3,48 (m, 2 H), 2,80 (t, J = 6,17 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 6,11 Hz, 3 H); EM: 405 [M + 1]</p>	C
276	 <p data-bbox="292 1344 813 1433">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1142 1265 1400">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (s a, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (t, J = 5,56 Hz, 1H), 4,62 (td, J = 6,05, 12,10 Hz, 1H), 4,34-4,59 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 2,75, 13,02 Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 3H), 2,81 (s a, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (dd, J = 4,10, 5,81 Hz, 6H); EM: 405 [M + 1]</p>	V
277	 <p data-bbox="292 1691 813 1780">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1500 1265 1736">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (s a, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,07-7,22 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,62 (td, J = 6,01, 12,07 Hz, 1H), 4,41-4,58 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,36-3,48 (m, 3H), 2,81 (s a, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (dd, J = 4,03, 5,75 Hz, 6H); EM: 405 [M + 1]</p>	V

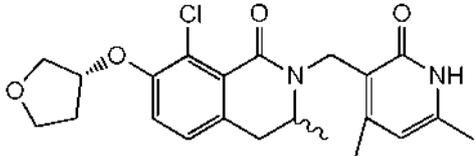
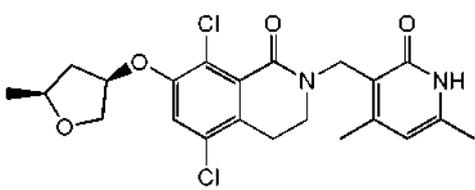
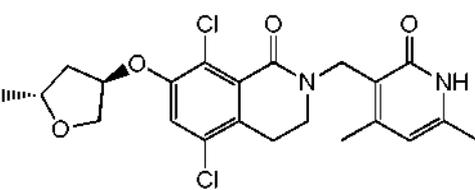
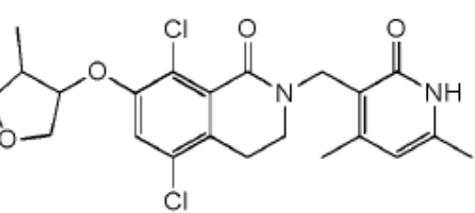
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
278	 <p data-bbox="271 672 829 761">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(oxetan-3-iloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="837 481 1268 649">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 11,58 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,95 (t, J = 6,8, 2H), 4,56 (m, J = 4, 4H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,8, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); EM: 423 [M + 1]</p>	C
279	 <p data-bbox="271 1075 829 1164">8-cloro-5-ciclopropil-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="837 884 1268 1052">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,18 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H); EM: 452 [M + 1]</p>	X
280	 <p data-bbox="271 1400 829 1489">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="837 1243 1268 1411">RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d4 400 MHz): δ ppm 7,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); EM: 425 [M + 1]</p>	X
281	<p data-bbox="295 1512 359 1534">Quiral</p>  <p data-bbox="271 1713 829 1803">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]oxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="837 1556 1268 1747">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,80 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,822-4,743 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,80-2,77 (t, 2H), 2,34-2,27 (m, 7H), 2,20-2,10 (m, 1H); EM: 480 [M + 1]</p>	A

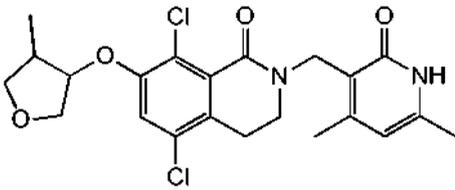
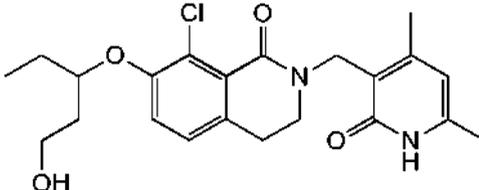
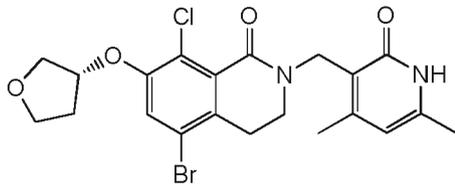
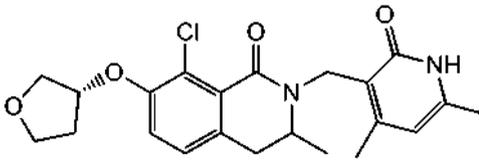
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
282	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,11 (s a, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,96 (d, J = 11,2 Hz 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H); EM: 417 [M + 1]</p>	A
283	<p>Quiral</p>  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,03 (s a, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,98-3,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H); EM: 417 [M + 1]</p>	A
284	 <p>9-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s a, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,55-4,68 (m, 3H), 3,71-3,80 (m, 2H), 2,83 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,24 (s a, 1H), 0,95 (s, 6H); EM: 433 [M + 1]</p>	S
285	<p>Quiral</p>  <p>5,8-dicloro-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) d ppm: 7,43 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,48 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H); EM: 451 [M + 1]</p>	C

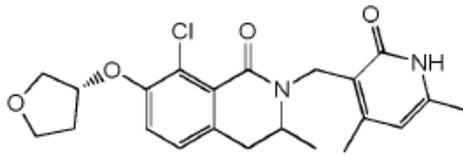
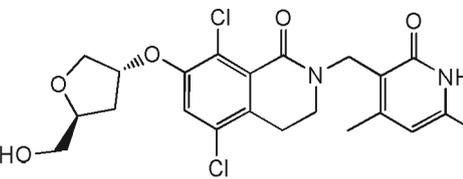
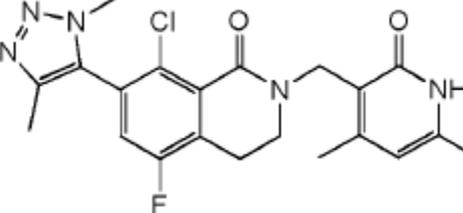
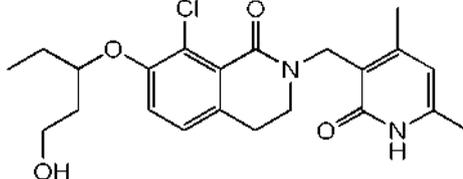
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
286	 <p data-bbox="272 568 826 651">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 398 1265 622">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,19-7,13 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 3H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,63-2,62 (d, J = 1,6, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,59-2,31 (m, 5H), 1,01-0,99 (d, J = 6,8, 2H); EM: 417 [M + 1]</p>	W
287	 <p data-bbox="272 898 826 981">2,5-anhidro-1,3-dideoxi-4-O-[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-L-treo-pentitol</p>	<p data-bbox="842 723 1265 947">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,54 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,79-3,75 (dd, J = 4,5 Hz, 1H), 3,41-3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,81-2,78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,23-1,22 (t, J = 6,3 Hz, 3H); EM: 451 [M + 1]</p>	C
288	 <p data-bbox="272 1240 826 1323">1,4-anhidro-3,5-dideoxi-2-O-[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-D-eritro-pentitol</p>	<p data-bbox="842 1066 1265 1290">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,55 (s a, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,70-3,67 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,81-2,78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,18-1,17 (t, J = 6,3 Hz, 3H); EM: 451 [M + 1]</p>	C
289	 <p data-bbox="272 1606 826 1688">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1431 1265 1655">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,34 (s a, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,73 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,03-4,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89-3,92 (dd, 1H), 3,60-3,61 (m, 1H), 3,59-3,60 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,50-2,51 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19-1,21 (d, 3H); EM: 451 [M + 1]</p>	C

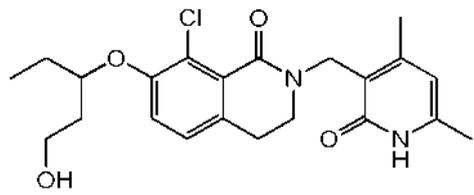
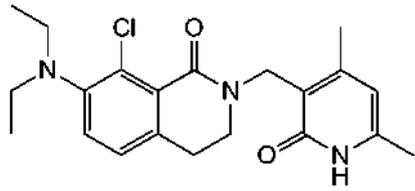
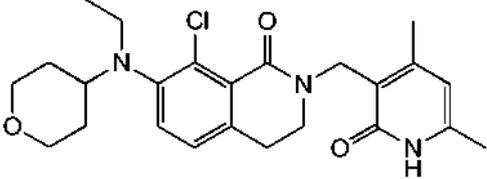
(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
290	 <p data-bbox="272 663 826 745">5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-metiltetrahidrofurano-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 483 1265 707">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,04 (s a, 1 H), 6,87 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,72-4,73 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,03-4,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89-3,92 (dd, 1 H), 3,60-3,61 (m, 1H), 3,59-3,60 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,50-2,51 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,19-1,21 (d, 3H); EM: 451 [M + 1]</p>	C
291	 <p data-bbox="288 1066 812 1149">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 871 1265 1122">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (s a, 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (t, J = 5,01 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,37 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,99 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,70-1,88 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,34 Hz, 3H); EM: 419 [M + 1]</p>	C
292	<p data-bbox="316 1182 379 1211">Quiral</p>  <p data-bbox="284 1435 818 1518">5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1267 1265 1429">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,38 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18-2,17 (m, 2H); EM: 483 [M + 1]</p>	C
294	 <p data-bbox="276 1805 821 1888">8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p data-bbox="842 1581 1265 1776">RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 10,60 (s a, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,90 - 6,94 (m, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,07 (d, J = 14,06 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,06 Hz, 1 H), 4,03 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,94 (td, J = 8,13, 4,03 Hz, 1H), 3,16 (s, 1 H)</p> <p data-bbox="842 1805 1265 1910">2,48 (dd, J = 15,41, 1,71 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 1,08 (d, J = 6,60 Hz, 3 H); EM: 417 [M + 1]</p>	único

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
295	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofurano-3-iloxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,60 (s a, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,90 - 6,94 (m, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,07 (d, J = 14,06 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 14,06 Hz, 1 H), 4,03 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,94 (td, J = 8,13, 4,03 Hz, 1 H), 3,16 (s, 1 H) 2,48 (dd, J = 15,41, 1,71 Hz, 1H), 2,36 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,12 - 2,23 (m, 2 H), 1,08 (d, J = 6,60 Hz, 3 H); EM: 417 [M + 1]</p>	único
297	<p>Quiral</p>  <p>1,4-anhidro-3-deoxi-2-O-[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-D-eritro-pentitol</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm: 7,28 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,13 (t, J = 4,65 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,24 - 4,32 (m, 1 H), 4,17 (dd, J = 10,15, 4,28 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 10,15 Hz, 1 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,56 (dd, J = 11,80, 5,07 Hz, 1 H), 3,48 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,90 (t, J = 6,24 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,12 - 2,19 (m, 1 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H); EM: 467 [M + 1]</p>	C
298	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); EM: 430 [M + 1]</p>	X
299	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	<p>EM: 419 [M + 1]</p>	C

(continuación)

Ej.	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H/CLEM (M+H)	Procedimiento
300	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	EM: 419 [M + 1]	C
301	 <p>8-cloro-7-(dietilamino)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,23 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,34-3,42 (m, 5H), 3,03 (c, J = 7,01 Hz, 4H), 2,75 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 (s, 2H), 0,92 (t, J = 6,97 Hz, 6H); EM: 389 [M + 1]	A
302	 <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[etil(tetrahydro-2H-piran-4-il) amino]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,32 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,83 (d, J = 11,00 Hz, 3H), 3,35-3,44 (m, 5H), 3,24 (t, J = 11,07 Hz, 3H), 3,07 (c, J = 6,85 Hz, 4H), 2,76 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,64 (d, J = 11,25 Hz, 2H), 1,53 (s a, 2H), 0,80 (t, J = 6,97 Hz, 3H); EM: 445 [M + 1]	A

Ensayos biológicos y datosPurificación de la EZH2 de TS y del mutante Y641 N

La EZH2 de TS y la mutante se purificaron usando el mismo procedimiento. Los genes para las proteínas EZH2, EED, SUZ12 y RBBP4 se clonaron en vectores pBacPAK9 (Clontech). A la RBBP4 se le puso una etiqueta FLAG en el extremo N-terminal. Las expresiones de baculovirus de estas proteínas se usaron para coinfectar células SF9 de insecto. Los sedimentos de células de insecto se lisaron en un tampón que contiene Tris 25 mM a pH 8,0, NaCl 300 mM, TCEP 0,5 mM, inhibidor completo de proteasa sin EDTA (Roche), NP-40 al 0,1 %. El sobrenadante del lisado se incubó con la resina de anticuerpo FLAG® M2 (Sigma). La resina se lavó en la columna de cromatografía y se eluyó con 0,2 mg/ml de péptido FLAG. El eluido se incubó con nucleasas omnicleave (Epicentre Technologies) a 4 °C durante toda la noche, después se concentró y se cargó en una columna Superdex 200 (GE Healthcare). La columna Superdex 200 se eluyó con Tris 25 mM a pH 8,0, NaCl 150 mM, TCEP 0,5 mM. Se agruparon las partes que contienen el complejo de PRC2.

Protocolo de ensayo de nucleosoma:

Se usó el mismo protocolo para los ensayos de la EZH2 de TS y el mutante Y6412 N.

- 15 A. Preparación de compuesto
1. preparar soluciones madre de 10 mM en DMSO al 100 % a partir de material sólido
  2. Diluir de manera seriada las soluciones madre del compuesto de 10 mM bien 2 o 3 veces en DMSO al 100 % para generar compuestos para 11 puntos de respuesta a la dosis
- B. Preparación de reactivo

1. Preparar tampón de ensayo 1x que contiene tris 100 mM a pH 8,5, DTT 4 mM y Tween-20 al 0,01 %
2. Diluir los oligonucleosomas purificados de HeLa y la histona recombinante H1 (New England Biolabs) en tampón de ensayo a 1,67x.
3. Diluir el completo de 4 proteínas PRC2 (EZH2, EED, SUZ12, R<sup>b</sup>Ap48) a 3,5x en tampón de ensayo
4. Preparar solución <sup>3</sup>H SAM 10x en tampón de ensayo usando 0,94 µCi/pocillo de SAM radiactiva (Perkin Elmer) y suficiente SAM no etiquetada (Sigma) para una concentración final de 1,5 µM.
5. Diluir TCA al 20 % en agua DI

#### C. Reacción enzimática

1. Las condiciones finales de reacción son complejo de 4 proteínas PRC2 a 4 nM cuando se usa EZH2 de TS o a 6 nM cuando se usa el mutante de EZH2 Y641 N, SAM a 1,5 µM, 25 µg/ml de oligonucleosomas, rH1 50 nM en un volumen de reacción de 50 µl.
2. Añadir 1 µl de compuesto diluido a la placa de ensayo (placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en V) o 1 µl de DMSO para los pocillos de control.
3. Añadir 30 µl de nucleosomas a la placa de ensayo
4. Añadir 14 µl bien del complejo de 4 proteínas PRC2 de TS o el mutante Y641N a la placa de ensayo
5. Añadir 5 µl de <sup>3</sup>H SAM para comenzar la reacción.
6. Detener la reacción tras 60 minutos con la adición de 100 µl de TCA al 20 %
7. Transferir 150 µl de reacción inactivada a una placa de filtro preparada (Millipore n.º MSIPN4B10)
8. Aplicar el vacío a la placa de filtro para filtrar la mezcla de reacción a través de la membrana.
9. Lavar la placa de filtro con 5 x 200 µl de PBS, secar con papel y secar en un horno durante 30 minutos
10. Añadir 50 µl de líquido de centelleo microscint-20 (Perkin Elmer) a cada pocillo, esperar 30 minutos y contar con un contador de centelleo líquido.

#### D. Análisis de datos

1. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron ajustando los datos a una ecuación de CI<sub>50</sub> de 4 parámetros usando el programa informático patentado de ajuste de la curva.

#### Preparación de oligonucleosomas de HeLa:

##### Reactivos

- Sedimento celular: 15 l de HeLa S3 (Accelgen) + 6 l de HeLa S3 (internamente)
- Mnasa (Worthington Biochemicals)

##### Equipo

- Rotor SW-28
- Homogeneizador / mortero B Dounce

##### Tampones

- Lisis: HEPES 20 mM (pH 7,5), sacarosa 0,25 M, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, Nonidet P-40 al 0,5 %, TCEP 0,5 mM, 1 comprimido de proteasa de Roche
- B: Hepes 20 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, EDTA 0,5 mM, TCEP 0,5 mM, 1 comprimido de proteasa de Roche
- MSB: Hepes 20 mM a pH 7,5, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, glicerol al 5 % v/v, TCEP 0,5 mM, PMSF 0,2 mM
- LSB: Hepes 20 mM a pH 7,5, NaCl 0,1 M, EDTA 1 mM, TCEP 0,5 mM, PMSF 0,2 mM
- NG: Hepes 20 mM a pH 7,5, EDTA 1 mM, NaCl 0,4 mM, PMSF 0,2 mM, TCEP 0,5 mM
- Almacenamiento: Hepes 20 mM a pH 7,5, EDTA 1 mM, glicerol al 10 %, PMSF 0,2 mM, TCEP 0,5 mM

#### Protocolo

##### A. Núcleo

1. Resuspender ~ 10 l de sedimento en 2x40 ml de lisis usando el homogeneizador douce
2. Centrifugar a 3000xg durante 15 minutos
3. Repetir 2 veces más
4. Resuspender el sedimento en 2x40 ml de B
5. Centrifugar a 3000xg durante 15 minutos

##### B. Resuspensión del núcleo

1. Resuspender el sedimento en 2x40 ml de MSB. Centrifugar a 5000xg durante 20 minutos
2. Resuspender el sedimento en 2x15 ml de HSB
3. Agrupar y homogeneizar 40 lotes para cortar el ADN
4. Sedimentar a 10000xg durante 20 minutos

## ES 2 808 987 T3

5. Hacer diálisis en O/N a 4 °C en LSB excepto para el lote A, en el que se hizo una diálisis en LSB a NaCl 50 nM durante 3 horas

### C. Digestión con MnasA

Ensayo de digestión con MnasA (200 ul)

- 5 1. Calentar a 37 °C durante 5 minutos
2. Añadir CaCl<sub>2</sub> a 3 mM y añadir 10U de MnasA
3. Calentar a 37 °C durante 30 minutos, tomando muestras de 25 µl cada 5 minutos
4. Procesar la reacción con 1 µl de EDTA 0,5 M, 40 µl de H<sub>2</sub>O, 15 µl de SDS al 10 %, 10 µl de NaCl 5 M y 100 µl fenol-cloroformo y agitar vorticialmente después de cada adición
- 10 5. Centrifugar durante 5 minutos a 13k
6. Dejar correr 5 µl de fase acuosa sobre gel de agarosa al 1 %
7. Tomar el tiempo que produce fragmentos de ~2kb
8. Seleccionar 15 minutos para A y B y 20 minutos para C y D para el aumento

Añadir NaCl hasta 0,6 M

### 15 D. Gradiente de sacarosa 1

1. Verter 6x 34 ml de gradiente de sacarosa del 5 al 35 % en NG usando purificador AKTA en tubos de polialómero de 38,5 ml
2. Dirigir ~ 4,0 ml sobre la parte superior del hidrolizado MN1
3. Centrifugar a 26k durante 16 horas a 4 °C
- 20 4. Tomar partes de 2 ml de la parte superior
5. Dejarlas correr sobre gel Page
6. Hacer diálisis de las partes 7-14 en O/N a 4 °C en 4 l de LSB excepto para el lote D que tuvo 2x 2 horas
7. Repetir 3 veces

### E. Final

- 25 1. Agrupar todo y concentrarlo en Amicon (algo turbio)
2. Añadir glicerol al 10 %
3. Centrifugar a 5K durante 15 minutos
4. 1,8 mg/ml a 80 ml para 144 mg Actividad biológica total

30 La actividad biológica de los ejemplos seleccionados en el ensayo de nucleosoma de EZH2 se proporcionan en la **Tabla 3**. Los datos se presentan como valores de CI<sub>50</sub> (en µM) de EZH2 de TS y del mutante Y641N.

**Tabla 3**

Ej. n.º	CI <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	CI <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	CI <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	CI <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
1	0,538	-	155	0,931	5,29
2	0,128	0,924	156	0,205	0,867
3	0,346	-	157	0,0209	0,0663
4	8,09	66,5	158	0,0326	0,117
5	21,3	-	159	5,66	29,1
6	0,0411	0,161	160	0,0250	0,141
7	7,41	36,8	161	0,0705	0,272
8	2,42	8,25	162	0,0129	0,0522
9	-	-	163	0,0203	0,0844
10	-	-	164	0,306	1,08
11	-	-	165	0,0062	0,019
12	0,466	2,58	166	0,260	1,49
13	0,211	1,01	167	0,059	0,176

ES 2 808 987 T3

(continuación)

Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
14	-	-	168	>200	>200
15	-	-	169	0,0224	0,0682
16	0,449	2,26	170	0,168	0,701
17	0,248	1,73	171	0,190	0,704
18	1,12	5,53	172	0,536	2,17
19	-	-	173	0,0285	0,110
20	3,13	11,1	174	0,665	3,39
21	0,111	0,685	175	0,0342	0,153
22	0,0788	0,342	176	0,0657	0,393
23	0,0327	0,217	177	2,74	9,39
24	0,654	3,35	178	0,0101	0,0651
25	0,306	1,86	179	4,21	22,9
26	0,795	5,64	180	0,0365	0,127
27	0,0615	0,415	181	7,96	31,3
28	0,0869	0,724	182	0,00947	0,0361
29	0,312	1,65	183	0,555	2,00
30	0,0502	0,262	184	0,385	1,23
31	0,199	1,04	185	0,426	1,56
32	0,670	2,82	186	0,434	1,78
33	0,0357	0,207	187	0,0253	0,184
34	0,356	2,13	188	0,792	4,96
35	0,148	0,729	189	0,0195	0,0680
36	0,919	3,83	190	0,0526	0,229
37	0,177	0,977	191	0,132	0,450
38	1,62	5,02	192	17,3	>200
39	1,60	6,55	193	0,0184	0,0774
40	0,491	2,07	194	0,0166	0,0672
41	0,147	0,766	195	0,688	4,59
42	0,207	1,25	196	0,0302	0,0952
43	0,0398	0,258	197	0,0280	0,127
44	0,184	0,822	198	0,214	0,474
45	0,0203	0,0844	199	0,0747	0,350

ES 2 808 987 T3

(continuación)

Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
46	0,0129	0,0522	200	0,163	0,846
47	25,0	>200	201	0,286	1,33
48	61,0	>200	202	0,0298	0,119
49	0,0116	0,0536	203	16,5	36,8
50	0,246	1,24	204	0,0834	0,398
51	0,0185	-	205	6,57	26,6
52	5,66	29,1	206	0,0944	0,400
53	>200	>200	207	0,0878	0,475
54	>200	-	208	0,214	1,63
55	50,2	>200	209	0,142	0,725
56	>176	-	210	0,186	0,788
57	5,21	6,31	211	0,09	0,353
58	0,0317	0,196	212	0,540	1,90
59	0,0912	-	213	0,0846	0,400
60	0,233	0,994	214	0,0194	0,0710
61	0,682	6,10	215	0,017	0,066
62	0,0389	0,177	216	0,0214	0,0603
63	0,931	5,29	217	0,172	1,14
64	1,91	12,3	218	0,0381	0,136
65	10,2	33,1	219	1,29	10,8
66	0,288	1,93	220	0,0262	0,116
67	0,0243	0,312	221	15,3	65,5
68	24,7	-	222	0,00644	0,0224
69	17,4	-	223	>200	>200
70	0,219	0,830	224	0,0567	0,216
71	2,04	-	225	0,008	0,024
72	5,43	-	226	0,380	1,70
73	0,269	-	227	0,0309	0,133
74	0,569	-	228	0,0277	0,140
75	0,0171	0,0756	229	0,00952	0,0273
76	5,20	40,1	230	0,275	1,67
77	0,0123	0,0429	231	0,0351	0,129
78	0,0205	0,0584	232	0,263	8,27

ES 2 808 987 T3

(continuación)

Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
79	0,0759	0,339	233	0,00993	0,104
80	0,333	-	234	0,114	0,556
81	0,006	0,019	235	0,0130	0,0432
82	0,306	1,08	236	0,00526	0,0188
83	0,0250	0,141	237	0,0897	0,444
84	0,0326	0,117	238	0,0536	0,292
85	0,0209	0,0663	239	0,0334	0,144
86	0,0547	0,212	240	0,0459	0,195
87	0,04	0,126	241	0,276	1,63
88	0,00661	0,0177	242	0,0941	0,553
89	0,115	0,450	243	0,00858	0,0248
90	0,595	-	244	0,170	0,772
91	0,121	-	245	0,373	1,21
92	0,0437	0,227	246	0,0335	0,137
93	0,490	-	247	0,0154	0,0627
94	0,176	0,656	248	0,0128	0,0487
95	0,404	1,57	249	1,97	8,40
96	0,295	1,26	250	0,170	0,677
97	0,305	1,21	251	0,883	3,85
98	0,377	1,29	252	0,267	1,22
99	0,193	0,746	253	<0,00383	0,00507
100	1,29	5,53	254	0,502	3,41
101	0,0611	0,229	255	1,29	5,01
102	1,06	5,71	256	1,81	11,3
103	0,124	-	257	0,0714	0,467
104	0,0705	0,272	258	0,0186	0,0629
105	0,205	0,867	259	0,0390	0,276
106	2,20	-	260	0,0453	0,284
107	0,283	1,85	261	0,0180	0,101
108	0,0844	0,474	262	0,0129	0,0539
109	17,0	150	263	0,0109	0,0410
110	15,0	56,1	264	0,0954	0,406
111	>154	-	265	0,0291	0,290

ES 2 808 987 T3

(continuación)

Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	Cl <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	Cl <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
112	0,121	0,626	266	0,0294	0,151
113	112	-	267	<0,00502	0,0200
114	0,911	5,26	268	<0,00440	0,0150
115	0,321	-	269	0,0501	0,241
116	0,112	0,681	270	0,222	1,07
117	7,93	-	271	0,0715	0,418
118	11,4	-	272	0,0479	0,339
119	0,215	-	273	0,00357	0,00656
120	0,476	-	274	0,0402	0,230
121	0,0536	0,244	275	0,380	2,16
122	0,129	-	276	0,563	3,56
123	93,9	-	277	0,0869	0,516
124	0,566	-	278	0,0530	0,311
125	0,454	-	279	0,0640	0,220
126	0,158	1,46	280	0,00696	0,0271
127	0,233	-	281	0,253	1,59
128	0,0471	0,234	282	0,102	0,633
129	0,0911	0,517	283	0,150	0,844
130	84,5	-	284	0,135	0,845
131	0,558	6,35	285	0,00717	0,0259
132-A	0,143	1,41	286	0,152	0,806
132-B	63	>200	287	0,0271	0,105
133	99,6	-	288	-	-
134	>200	-	289	0,0373	0,140
135	>200	-	290	0,0513	0,189
136	0,0437	0,227	291	0,0652	0,517
137	0,0171	0,0756	292	0,0121	0,0357
138	0,0398	0,258	293	0,00794	0,0314
139	0,0502	0,262	294	13,4	137
140	0,211	1,01	295	0,0361	0,271
141	0,0123	0,0429	296	0,0172	0,0888
142	7,41	36,8	297	0,0692	0,396
143	0,404	1,57	298	0,0356	0,202

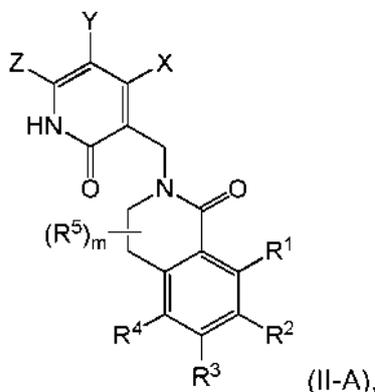
ES 2 808 987 T3

(continuación)

Ej. n.º	CI <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	CI <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)	Ej. n.º	CI <sub>50</sub> de EZH2 de TS (µM)	CI <sub>50</sub> de mutante Y641 N de EZH2 (µM)
144	0,176	0,656	299	0,125	0,905
145	1,91	12,3	300	0,0336	0,256
146	0,246	1,24	301	0,0148	0,053
146	0,0389	0,177	302	0,0037	0,0063
148	0,0116	0,0536			
149	61,0	>200			
150	25,0	>200			
151	0,115	0,450			
152	0,00661	0,0177			
153	0,04	0,126			
154	0,0547	0,212			

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II-A):



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

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>21</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 R<sup>22</sup>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo, -OH, -CN o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilo de 5-12 miembros, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>, -CN, -C(O)R<sup>x</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup> y -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

cada R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

cada R<sup>z</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; y

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup> o R<sup>y</sup> y cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)R<sup>z</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>24</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>4</sup>, R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup>, o R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>34</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> y -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> y heteroarilo de 5-12 miembros; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>27</sup>, y cada uno de dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>37</sup>;

cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

en el que cada uno de dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, y cada uno de dicho heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros en R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados juntos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

m es de 0 a 4;

cada R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -CN, =O, -C(O)R<sup>e</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OR<sup>e</sup>, -SR<sup>e</sup>, -SOR<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -

$\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^f$ ,  $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{NR}^f$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros;

cada  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^f$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros; o

5  $\text{R}^e$  y  $\text{R}^f$  pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

10 en el que cada uno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^e$ ,  $\text{R}^f$ , o  $\text{R}^e$  y  $\text{R}^f$  tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$  y  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$ ;

15 cada  $\text{R}^{27}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{OH}$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$  y  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$ ;

20 cada  $\text{R}^{32}$ ,  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{37}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ ,  $-\text{CN}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{SR}^c$ ,  $-\text{SOR}^c$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^d$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros;

25 cada  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros; o

$\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S;

30 en el que cada uno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros en  $\text{R}^{32}$ ,  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{37}$ ,  $\text{R}^c$ ,  $\text{R}^d$ , o  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^d$  tomados juntos, están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$  y  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$ ;

35 X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ , heteroarilo de 5-12 miembros, halo,  $\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{SOR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$  o  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

40 en el que cada uno de dichos grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{SOR}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros;

45 cada  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dicho alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterociclilo de 3-12 miembros, arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{12}$  y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{NR}^{14}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$  y  $-\text{SO}_2\text{NR}^{14}_2$ , en el que cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente H o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, que contiene cada uno opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S, en el que cada uno de dicho heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$  y  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$ ; e

55 Y es H, halo,  $-\text{OH}$  o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o halo.

3. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 o 2, en el que  $\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido con 1 a 3  $\text{R}^{22}$ .

4. El compuesto o la sal de la reivindicación 3, en el que cada  $R^{22}$  se selecciona independientemente entre halo,  $-C(O)NR^eR^f$ ,  $-OR^e$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^eC(O)R^f$  y  $-NR^eSO_2R^f$ .
5. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo,  $-CN$  y alquilo  $C_1-C_6$ , en el que dicho alquilo  $C_1-C_8$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3  $R^{24}$ , entre el grupo que consiste en  $-CH_3$  y  $-CH_2CH_3$ .
6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^3$  es H y  $R^4$  es H o halo.
7. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_8$  y cicloalquilo  $C_3-C_8$  e Y es H.
8. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que m es 0.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un sujeto.
11. Un compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que crecimiento celular anómalo es cáncer.
- 15 12. Una combinación de compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anticancerígeno.