

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 788**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 13150322 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2617420**

54 Título: **Compuestos Heterocíclicos de Fenoximetilo**

30 Prioridad:

**07.05.2009 US 176413 P**

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

**23.12.2015**

73 Titular/es:

**FORUM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
500 Arsenal Street  
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**SHAPIRO, GIDEON;  
RIPKA, AMY y  
CHESWORTH, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 554 788 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Compuestos Heterocíclicos de Fenoximetilo

## Antecedentes

5 Las fosfodiesterasas cíclicas son enzimas intracelulares que, a través de la hidrólisis de los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc, regulan los niveles de estos nucleótidos monofosfato que sirven como segundos mensajeros en la cascada de señalización de los receptores acoplados a proteína G. En las neuronas, las PDE también juegan un papel en la regulación de las quinasas dependientes de GMPc y AMPc aguas abajo que desfosforilan proteínas implicadas en la regulación de la transmisión sináptica y la homeostasis. Hasta la fecha, se han identificado nueve familias de PDE diferentes que están codificadas por 21 genes. Las PDE contienen un dominio regulador N-terminal variable y un dominio catalítico C-terminal altamente conservado y difieren en su especificidad de sustrato, expresión y localización en los compartimentos celulares y tisulares, incluyendo el SNC.

10 El descubrimiento de una nueva familia de PDE, PDE10, fue referido simultáneamente por tres grupos en 1999 (–ictus Soderling et al. "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A" Proc. Natl. Sci. 1999, 96, 7071–7076; Loughney et al. "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase" Gene 1999, 234, 109–117; Fujishige et al. "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)" J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438–18445). La secuencia de PDE10 humana es altamente homóloga en las variantes tanto de rata como de ratón con una identidad de aminoácidos total de 95%, y una identidad de 98% conservada en la región catalítica.

15 La PDE10 se expresa principalmente en el cerebro (núcleo caudado y putamen) y está altamente localizada en las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado, que es una de las entradas principales hacia los ganglios basales. Esta localización de PDE10 ha conducido a la suposición de que pueden influir en las rutas dopaminérgica y glutamatergica ambas las cuales juegan papeles en la patología de diversos trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

20 La PDE10 hidroliza tanto AMPc ( $K_m = 0,05 \mu\text{M}$ ) como GMPc ( $K_m = 3 \mu\text{M}$ ) (Soderling et al. "Isolation and Characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10," Proc. Natl. Sci. USA 1999, 96(12), 7071–7076). Además, PDE10 tiene una  $V_{max}$  cinco veces mayor para GMPc que para AMPc y estos datos cinéticos *in vitro* han conducido a la suposición de que PDE10 puede actuar como una GMPc fosfodiesterasa inhibida por AMPc *in vivo* (Soderling y Beavo "Regulation of AMPc and GMPc signaling: New phosphodiesterases and new functions", Curr. Opin. Cell Biol., 2000, 12, 174–179).

25 La PDE10 también es uno de los cinco miembros de fosfodiesterasa que contienen un dominio GAF en tándem en su extremo N. Se diferencia por el hecho de que las otras PDE que contienen GAF (PDE2, 5, 6, y 11) se unen a GMPc sin bien datos recientes apuntan a la unión estrecha del AMPc al dominio GAF de PDE10 (Handa et al. "Crystal structure of the GAF-B domain from human phosphodiesterase 10A complexed with its ligand, AMPc" J. Biol. Chem. 2008, May 13<sup>a</sup>, ePub).

30 Se han descrito inhibidores de PDE10 para el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la enfermedad de Huntington, los trastornos delirantes, las psicosis inducidas por fármacos, los trastornos obsesivo compulsivos y de pánico (Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/0032579). Estudios en ratas (Kostowski et. al "Papaverine drug induced stereotypy and catalepsy and biogenic aminas in the brain of the rat" Pharmacol. Biochem. Behav. 1976, 5, 15–17) han mostrado que la papaverina, un inhibidor selectivo de PDE10, reduce las estereotipias inducidas por apomorfina y los niveles de dopamina en cerebro de rata e incrementa la catalepsia inducida por haloperidol. Este experimento confiere apoyo al uso de un inhibidor de PDE10 como antipsicótico puesto que se han observado tendencias similares con antipsicóticos comercializados, conocidos.

35 Las medicaciones con antipsicóticos son el fundamento del tratamiento actual para la esquizofrenia. Los antipsicóticos convencionales o clásicos, tipificados por el haloperidol, fueron introducidos a mediados de la década de 1950 y tienen un registro probado de resultados a lo largo de la última mitad del siglo en el tratamiento de la esquizofrenia. Si bien estos fármacos son eficaces contra los síntomas psicóticos, positivos de la esquizofrenia, muestran un pequeño beneficio en el alivio de los síntomas negativos de deterioro cognitivo asociado con la enfermedad. Además, fármacos tales como el haloperidol tienen efectos secundarios extremos tales como síntomas extrapiramidales (EPS) debido a su interacción específica con el receptor de dopamina D2. También puede presentarse una afección incluso más grave caracterizada por movimientos motores anómalos, prolongados, significativos conocida como disquinesia tardía con el tratamiento prolongado con antipsicóticos clásicos.

40 En la década de 1990 se observó el desarrollo de algunos nuevos fármacos para la esquizofrenia, referidos como antipsicóticos atípicos, tipificados por la risperidona y la olanzapina y muy eficazmente, la clozapina. Estos antipsicóticos atípicos están caracterizados generalmente por su eficacia para los síntomas tanto positivos como negativos asociados con la esquizofrenia, pero tienen poca eficacia contra las deficiencias cognitivas y el deterioro

cognitivo persistente sigue constituyendo un grave problema de salud pública (Davis, J.M et al. "Dose response and dose equivalence of antipsychotics." *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2004, 24 (2), 192–208; Friedman, J.H. et al "Treatment of psychosis in Parkinson's disease: Safety considerations". *Drug Safety*, 2003, 26 (9), 643–659). Además, los agentes antipsicóticos atípicos, si bien son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos y, en cierto grado, de los síntomas negativos de la esquizofrenia, tienen efectos secundarios significativos. Por ejemplo, la clozapina que es uno de los fármacos antipsicóticos más eficaces clínicamente muestra agranulocitosis en aproximadamente 1,5% de los pacientes observándose mortalidad debida a este efecto secundario. Otros fármacos antipsicóticos atípicos tienen efectos secundarios significativos incluyendo efectos secundarios metabólicos (diabetes tipo 2, ganancia de peso significativa, y dislipidemia), disfunción sexual, sedación, y efectos secundarios cardiovasculares potenciales que comprometen su eficacia clínica. En el extenso estudio CATIE financiado por el NIH publicado recientemente, (Lieberman et al "The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome." *Schizophrenia Research*, 2005, 80 (1), 9–43) 74% de pacientes interrumpieron el uso de su medicación antipsicótica en el plazo de 18 meses debido a varios factores incluyendo una escasa tolerabilidad o una eficacia incompleta. Por lo tanto, todavía existe una necesidad clínica sustancial de medicaciones antipsicóticas más eficaces y mejor toleradas posiblemente a través del uso de inhibidores de PDE10,

El documento WO 2007/077490 se relaciona con compuestos heteroarílicos bicíclicos que sirven como inhibidores de PDE y con su uso en el tratamiento de cierto sistema nervioso central (CNS) u otros trastornos.

#### Breve resumen

Se describen aquí compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa 10. La descripción también está relacionada con procesos, composiciones farmacéuticas, preparaciones farmacéuticas y con el uso farmacéutico de los compuestos en el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos para trastornos del sistema nervioso central (CNS) y otros trastornos que pueden afectar a la función del CNS. La descripción también se refiere a compuestos para el tratamiento de trastornos neurológicos, neurodegenerativos y psiquiátricos incluyendo pero no limitados a aquellos que comprenden déficits cognitivos o síntomas esquizofrénicos.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC es uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste de enfermedad de Huntington, esquizofrenia y condiciones esquizo-afectivas, trastornos delirantes, psicosis inducida por fármacos, trastornos de pánico obsesivo compulsivos, trastornos de estrés postraumático, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos bipolares, trastornos de la personalidad del tipo paranoide, trastornos de la personalidad de tipo esquizoide, psicosis inducidas por el alcohol, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos opiáceos u otras psicosis inducidas por fármacos, disquinesia o condiciones coreiformes que incluyen disquinesia inducida por agonistas de la dopamina, terapias dopaminérgicas, psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, síntomas psicóticos asociados con otros trastornos neurodegenerativos que incluyen la enfermedad de Alzheimer, condiciones distónicas tales como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía de torsión, y la disquinesia tardía, trastornos del estado de ánimo incluyendo episodios de depresión mayor, depresión postapoplejía, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, demencia, incluyendo pero no limitado a la demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA, y la demencia neurodegenerativa,

En un aspecto de la invención, el trastorno del CNS es uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno delirante, psicosis inducida por fármacos, trastorno de estrés postraumático, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, disquinesia, condición coreiforme, psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, síntomas psicóticos asociados con la enfermedad de Alzheimer, trastornos del estado de ánimo, y la demencia.

En un aspecto de la invención, el trastorno del SNC es trastorno obsesivo compulsivo.

En un aspecto de la invención, el trastorno del CNS es trastorno de pánico

En un aspecto de la invención, el trastorno del CNS es trastorno de la personalidad de tipo paranoide.

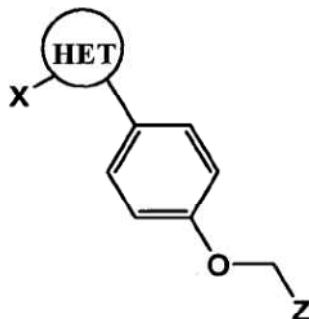
En un aspecto de la invención, el trastorno del CNS es trastorno de la personalidad de tipo esquizoide.

En un aspecto de la invención, el trastorno del CNS es trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

En un aspecto de la invención, el trastorno de estado de ánimo es episodios de depresión mayor, depresión postapoplejía, trastorno depresivo menor, o trastorno disfórico premenstrual.

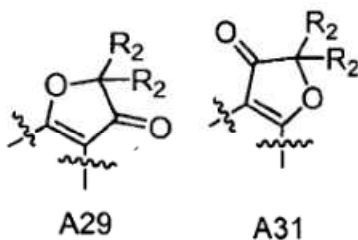
En un aspecto de la invención, la demencia es demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA, o demencia neurodegenerativa.

Se describen aquí compuestos de Fórmula (I) que son inhibidores de al menos una fosfodiesterasa **10**



(I)

- 5 En donde: HET es un anillo heterocíclico seleccionado de las Fórmulas A29, A31 y A39 más abajo



y el radical más a la izquierda está conectado al grupo X;

X se selecciona entre arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

Z es heteroarilo sustituido opcionalmente;

- 10 Cada  $R_2$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_1-C_4$ , o dos grupos  $R_2$  tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 miembros;

En una instancia, los grupos alquilo están completamente saturados ya estén presentes solos o como parte de otro grupo (por ejemplo alquilamino o alcoxi).

En ciertas instancias, los grupos sustituyentes no están sustituidos adicionalmente.

- 15 En diversas instancias, cualquier grupo que esté definido por estar sustituido opcionalmente puede estar sustituido opcionalmente una sola vez o múltiples veces independientemente.

En una instancia, HET se selecciona entre las Fórmulas A29 y A31,

En otra instancia, HET es la Fórmula A29,

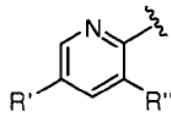
En otra instancia, HET es la Fórmula A31,

- 20 En una instancia, X se selecciona entre un heteroarilo monocíclico que tiene 5 átomos anulares seleccionados entre C, O, S y N siempre que el número total de heteroátomos anulares sea menor que o igual a cuatro y donde no más de uno del número total de heteroátomos es oxígeno o azufre, y un anillo aromático monocíclico que tiene 6 átomos seleccionados entre C y N siempre que no más de tres átomos anulares sean N, y donde dicho anillo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta dos grupos seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo, cicloalquiloxi, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $CF_3$ , carboxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxi  $C_1-C_4$ , amino, alquilamino, dialquilamino, amido, alquilamido, dialquilamido, tioalquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo y nitro. Los ejemplos incluyen pero no están limitados a 1H-pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-
- 25

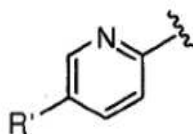
oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 1,2,3,4-tiatrizolilo, 1,2,3,5-tiatrizolilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo.

- 5 En una instancia adicional, X es un heteroarilo monocíclico que tiene 6 átomos anulares seleccionados entre C y N siempre que no más de tres átomos anulares sean N, y donde dicho anillo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta dos grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, amido, alquilamido, dialquilamido, tioalquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo y nitro. Los ejemplos incluyen pero no están limitados a 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo.
- 10 En una instancia adicional, X es un heteroarilo monocíclico que tiene 5 átomos anulares seleccionados entre C, O, S, y N, siempre que el número total de heteroátomos anulares sea menor que o igual a cuatro y donde no más de uno del número total de heteroátomos es oxígeno o azufre y donde dicho anillo puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta dos grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, amido, alquilamido, dialquilamido, tioalquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo y nitro. Los ejemplos incluyen pero no están limitados a 1H-pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 1,2,3,4-tiatrizolilo, 1,2,3,5-tiatrizolilo.
- 15 En una instancia adicional, X es 4-piridinilo sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, ciclopropiloxi, ciclopropilmetilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, tioalquilo, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.
- 20 En una instancia adicional, X es 4-piridinilo.
- En otra instancia X se selecciona entre fenilo restringido.
- 25 En una instancia adicional, X se selecciona entre un fenilo 3,4-disustituido, fenilo 4-sustituido y 4-piridinilo.
- En una instancia adicional, X se selecciona entre un fenilo 3,4-disustituido y fenilo 4-sustituido.
- En otra instancia, X se selecciona entre 4-piridinilo y fenilo 4-sustituido.
- En una instancia adicional, X es 4-sustituido fenilo.
- En una instancia adicional, X es 4-metoxifenilo.
- 30 En otra instancia, X es 4-clorofenilo.
- En otra instancia, X es 4-cianofenilo.
- En una instancia, Z es heteroarilo pero no es quinolinilo ni piridilo.
- En una instancia, Z es heteroarilo pero no es quinolinilo.
- En una instancia, Z es heteroarilo pero no es piridilo.
- 35 En una instancia, Z no es piridin-2-ilo.
- En una instancia, Z no es piridinilo.
- En otra instancia, Z se selecciona entre piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo, e imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, cicloalquiloxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, carboxi, alcoxialquilo, cicloalquilalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilamino, dialquilamino, amido, alquilamido, dialquilamido, tioalquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo y nitro.
- 40 En una instancia adicional, Z se selecciona entre imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo, e imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.
- 45

En una instancia adicional, Z es a un piridin-2-ilo disustituido en 3-5-con el sustituyente siendo seleccionado independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquiloxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.



- 5 En una instancia adicional, Z es un piridin-2-ilo sustituido en 5 con el sustituyentes siendo seleccionado independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.



- 10 En una instancia adicional, Z es imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.

En una instancia adicional, Z es imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.

- 15 En una instancia adicional, Z es imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y ciano.

En una instancia adicional, cualquier sustituyente Z puede estar insustituido.

En una instancia, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

- 20 En otra instancia, R<sub>2</sub> es metilo.

En otra instancia, dos grupos R<sub>2</sub> tomados juntos forman un anillo cicloalquilo de 3 miembros.

Los compuestos de la descripción pueden contener centros asimétricos y existir en forma de diferentes enantiómeros o diastereómeros o una combinación de estos. Todas las formas enantioméricas, diastereoméricas de Fórmula (I) están incluidas en la presente memoria.

- 25 Los compuestos de la descripción pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales preparadas a partir de ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminoácidos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, bromhídrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácidos alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboxílicos, ácidos di-carboxílicos y ácidos tricarboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido cítrico, y ácidos alquilsulfónicos tales como metanosulfónico, y ácidos arilsulfónicos tales como ácido para-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico
- 30
- 35 Los compuestos de la descripción pueden estar en forma de un solvato. Esto ocurre cuando un compuesto de Fórmula (I) tiene una interacción energéticamente favorable con un disolvente, cristaliza de una manera en la que incorpora moléculas de disolvente en la red cristalina o se forma un complejo con moléculas de disolvente en el estado sólido o líquido. Los ejemplos de los disolventes que forman solvatos son agua (hidratos), MeOH, EtOH, iPrOH, y acetona. Los compuestos de la descripción pueden existir en diferentes formas cristalinas conocidas como formas polimorfas. Polimorfismo es la capacidad de una sustancia para existir en dos o más fases cristalinas que tienen diferentes ordenamientos y/o conformaciones de la molécula en la red cristalina.
- 40

- 5 Los compuestos de la descripción pueden existir en forma de compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) donde uno o más átomos son remplazados por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se observa predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos incluyen, pero no están limitados a isótopos de hidrógeno (deuterio, tritio), isótopos de carbono ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ) e isótopos de nitrógeno ( $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ). Por ejemplo, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica que podría ser preferible y conducir a una vida media *in vivo* más prolongada o una reducción de la dosis en un mamífero o ser humano.
- 10 Los profármacos de los compuestos abarcados por la Fórmula (I) también se describen en la presente memoria. Derivados concretos de los compuestos de Fórmula (I) que pueden tener por sí mismos una actividad farmacológica pequeña o casi inexistente, cuando se administran a un mamífero o ser humano, pueden ser convertidos en compuestos de Fórmula (I) que tienen la actividad biológica deseada.
- 15 Los compuestos de la descripción y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos así como metabolitos de los compuestos se pueden utilizar también para tratar ciertos trastornos alimentarios, obesidad, ludopatía compulsiva, trastornos sexuales, narcolepsia, trastornos del sueño, diabetes, síndrome metabólico, trastornos neurodegenerativos y trastornos/afecciones del SNC así como en el tratamiento de la cesación del hábito de fumar.
- 20 En una instancia el tratamiento de los trastornos y afecciones del SNC por medio de los compuestos de la descripción puede incluir la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia y las afecciones esquizo-afectivas, los trastornos delirantes, las psicosis inducidas por fármacos, trastornos de pánico y trastornos obsesivo compulsivos, los trastornos de estrés postraumático, el deterioro cognitivo relacionado con la edad, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, los trastornos bipolares, los trastornos de la personalidad de tipo paranoide, los trastornos de la personalidad de tipo esquizoide, la psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos opiáceos u otras psicosis inducidas por fármacos, disquinesia o afecciones coreiformes incluyendo disquinesia inducida por agonistas de dopamina, terapias dopaminérgicas, psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson,
- 25 síntomas psicóticos asociados con otros trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Alzheimer, afecciones distónicas tales como la distonía idiopática, la distonía inducida por fármacos, la distonía por torsión, y la disquinesia tardía, trastornos del estado de ánimo incluyendo episodios depresivos mayores, la depresión postapoplejía, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, demencia incluyendo pero no limitada a demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA, y demencia neurodegenerativa.
- 30 En otra instancia, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos alimentarios, obesidad, ludopatía compulsiva, trastornos sexuales, narcolepsia, trastornos del sueño así como en el tratamiento de la cesación del hábito de fumar.
- 35 En una instancia adicional, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de la obesidad, la esquizofrenia, las afecciones esquizo-afectivas, la enfermedad de Huntington, las afecciones distónicas y la disquinesia tardía.
- En otra instancia, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de la esquizofrenia, las afecciones esquizo-afectivas, la enfermedad de Huntington y la obesidad.
- En una instancia adicional, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de la esquizofrenia y las afecciones esquizo-afectivas.
- 40 En una instancia adicional, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.
- En otra instancia, los compuestos de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico.
- 45 Los compuestos de la descripción también se pueden utilizar en mamíferos y seres humanos junto con medicaciones antipsicóticas convencionales incluyendo pero no limitadas a Clozapina, Olanzapina, Risperidona, Ziprasidona, Haloperidol, Aripiprazol, Sertindol y Quetiapina. La combinación de un compuesto de Fórmula (I) con una dosis subterapéutica de una medicación antipsicótica convencional anteriormente mencionada puede proporcionar ciertas ventajas de tratamiento incluyendo perfiles de efectos secundarios mejorados y requerimientos de dosificación inferiores.
- 50 Definiciones
- Se pretende que alquilo denote un hidrocarburo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  alifático saturado o insaturado lineal o ramificado que puede estar sustituido opcionalmente con hasta 3 átomos de flúor y, si se especifica, sustituido con otros grupos. La insaturación en forma de un enlace carbono-carbono doble o triple puede ser interna o estar localizada terminalmente y en el caso de un enlace doble están incluidos los isómeros *cis* y *trans*. Los ejemplos de los grupos

alquilo incluyen pero no están limitados a metilo, trifluorometilo, etilo, trifluoroetilo, isobutilo, neopentilo, cis- y trans-2-butenilo, isobutenilo, propargilo. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subgrupo de alquilo limitado a un total de hasta 4 átomos de carbono.

- 5 En cada caso en el que se describe un rango de tamaño para el número de átomos en un anillo o cadena, se describen todos los subgrupos. De este modo, C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> incluye todos los subgrupos, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> etc.

Acilo es un grupo alquil-C(O)- en donde alquilo se define como antes. Los ejemplos de los grupos acilo incluyen acetilo y propionilo.

- 10 Alcoxi es un grupo alquil-O- en donde alquilo se define como antes. Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es el subgrupo de alquil-O- donde el subgrupo de alquilo está limitado a total de hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, trifluorometoxi, etoxi, trifluoroetoxi, y propoxi.

Alcoxialquilo es un grupo alquil-O-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde alquilo se define como antes. Los ejemplos de los grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo y etoximetilo.

- 15 Alcoxialquilo es un grupo alcoxi-alquil-O- en donde alcoxi y alquilo se definen como antes. Los ejemplos de los grupos alcoxialquilo incluyen los grupos metoximetiloxi (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-) y metoxietiloxi (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Alquiltio es un grupo alquil-S- en donde alquilo se define como antes. Alquiltio incluye alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Alquilsulfonilo es alquil-SO<sub>2</sub>- en donde alquilo se define como antes. Alquilsulfonilo incluye alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo.

Alquilamino es alquil-NH- en donde alquilo se define como antes. Alquilamino incluye alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino.

Dialquilamino es (alquil)<sub>2</sub>-N- en donde alquilo se define como antes.

- 20 Amido es H<sub>2</sub>NC(O)-.

Alquilamido es alquil-NHC(O)- en donde alquilo se define como antes.

Dialquilamido es (alquil)<sub>2</sub>-NC(O)- en donde alquilo se define como antes.

Aromático es heteroarilo o arilo en donde heteroarilo y arilo se definen a continuación.

- 25 Arilo es un grupo fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)OR<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>), -SR<sub>a</sub>, -S(O)R<sub>a</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)C(O)NH(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxialquilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre solamente halógeno, Me, Et, <sup>1</sup>Pr, <sup>1</sup>Bu, ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está unido a través de enlaces sencillos
- 30 carbono-carbono o carbono-nitrogeno o carbono-oxígeno; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros.
- 35

Arilalquilo es un grupo aril-alquil- en donde arilo y alquilo se definen como antes.

Ariloxi es un grupo aril-O- en donde arilo se define como antes.

Arilalcoxi es un grupo aril-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- en donde arilo se define como antes.

- 40 Carboxi es un grupo CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R<sub>c</sub> en donde R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre, alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, CF<sub>3</sub>, y alcoxialquilo, en donde alquilo se define como antes.

Cicloalquilo es un hidrocarburo no aromático cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede contener un único doble enlace y está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo, alcoxi, hidroxilo y oxo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexanonilo.

- 45



Cicloalquilo es un grupo cicloalquil-O- en donde cicloalquilo se define como antes. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi es el subgrupo de cicloalquil-O- donde cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono. Cicloalquilalquilo es un grupo cicloalquil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

- 5 Cicloalquilalcoxi es un grupo cicloalquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)-O- en donde cicloalquilo y alquilo son como se definió más arriba. Ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclohexilmetoxi y ciclohexiletoxi.

Halógeno es F, Cl, Br o I.

- 10 Heteroarilo es a tetrazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3,5-oxatriazol, un sistema anular aromático mono o bicíclico, o un sistema anular heterobicíclico con teniendo un anillo aromático de 5 a 10 átomos anulares seleccionados independientemente entre C, N, O y S, siempre que no más de 3 átomos anulares en cualquier anillo individual sean distintos de C. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen pero no están limitados a tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo y benzimidazolilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos
- 15 opcionalmente e independientemente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroariloxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)OR<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>), -SR<sub>a</sub>, -S(O)R<sub>a</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>,
- 20 -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)C(O)NH(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxialquilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres
- 25 grupos seleccionados entre solamente halógeno, Me, Et, <sup>1</sup>Pr, <sup>1</sup>Bu, ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está unido a través de enlaces carbono-carbono, carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros.

Heteroarilalquilo es un grupo heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde heteroarilo y alquilo se definen como antes. Los ejemplos de los grupos heteroarilalquilo incluyen 4-piridinilmetilo y 4-piridiniletilo.

- 30 Heteroariloxi es un grupo heteroaril-O en donde heteroarilo se define como antes.

Heteroarilalcoxi es un grupo heteroaril-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- en donde heteroarilo y alcoxi se definen como antes. Los ejemplos de los grupos heteroarilalcoxi incluyen 4-piridinilmetoxi y 4-piridiniletoxi.

- 35 Sistema anular heterobicíclico es un sistema anular que tiene 8-10 átomos seleccionados independientemente entre C, N, O y S, siempre que no más de 3 átomos anulares en cualquier anillo sencillo sean distintos de carbono y siempre que al menos uno de los anillos sea aromático; dicho anillo bicíclico puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, cicloalquilalquilo, halógeno, nitro, alquilsulfonilo y ciano. Los ejemplos de los sistemas anulares heterobicíclicos de 8-10 miembros incluyen pero no están limitados a 1,5-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridilo 1,6-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftiridilo 1,7-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftiridilo 1,8-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridilo, 2,6-naftiridilo, 2,7-naftiridilo, cinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, ftalazilo, quinazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, quinoxalilo, tetrahydroquinoxalilo, benzo[d][1,2,3]triazilo, benzo[e][1,2,4]triazilo, pirido[2,3-b]pirazilo, pirido[2,3-c]piridazilo, pirido[2,3-d]pirimidilo, pirido[3,2-b]pirazilo, pirido[3,2-c]piridazilo, pirido[3,2-d]pirimidilo, pirido[3,4-b]pirazilo, pirido[3,4-c]piridazilo, pirido[3,4-d]pirimidilo, pirido[4,3-b]pirazilo, pirido[4,3-c]piridazilo, pirido[4,3-d]pirimidilo, quinazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolo, 1H-benzo[d]imidazolo, 1H-indazolo, 1H-indoilo, 2H-benzo[d][1,2,3]triazolo, 2H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 2H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, benzo[b]tienilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[d]isotiazolo, benzo[d]isoxazolo, benzo[d]oxazolo, benzo[d]tiazolo, benzofurilo, imidazo[1,2-a]pirazilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidilo, imidazo[1,2-b]piridazilo, imidazo[1,2-c]pirimidilo, imidazo[1,5-a]pirazilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,5-b]piridazilo, imidazo[1,5-c]pirimidilo, indolizilo, pirazolo[1,5-a]pirazilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, pirazolo[1,5-b]piridazina, pirazolo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, pirrolo[1,2-a]pirimidilo, pirrolo[1,2-b]piridazilo, pirrolo[1,2-c]pirimidilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 2H-indazolo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, benzo[c]isotiazilo, benzo[c]isoxazilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, isotiazolo[4,5-b]piridinilo, isotiazolo[4,5-c]piridinilo, isotiazolo[5,4-b]piridinilo, isotiazolo[5,4-c]piridinilo, isoxazolo[4,5-b]piridinilo, isoxazolo[4,5-c]piridinilo, isoxazolo[5,4-b]piridinilo, isoxazolo[5,4-c]piridinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo[4,5-c]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, oxazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-

b]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo y tieno[3,2-c]piridinilo.

5 Heterocicloalquilo es un sistema anular saturado o parcialmente insaturado monocíclico o bicíclico no aromático que comprende 5–10 átomos anulares seleccionados entre C, N, O y S, siempre que no más de 2 átomos anulares en cualquier anillo sencillo sean distintos de C. En el caso en el que el grupo heterocicloalquilo contiene un átomo de nitrógeno el nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo, acilo,  $-C(O)O-$ alquilo,  $-C(O)NH$ (alquilo) o un grupo  $-C(O)N$ (alquilo)<sub>2</sub>. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente e independientemente con grupos hidroxilo, alquilo y alcoxi y pueden contener hasta dos grupos oxo. Los grupos heterocicloalquilo se pueden conectar al resto de la molécula a través de átomos anulares de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopiranilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, succinimidilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, morfolinilo, morfolin-3-ona, tiomorfolinilo, tiomorfolin-3-ona, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, octahidro-1H-piridol[1,2-a]pirazina, 3-tia-6-azabicyclo[3,1,1]heptano y 3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]heptanilo.

15 Heterocicloalquilalquilo es un grupo heterocicloalquil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- en donde heterocicloalquilo se define como antes.

Heterocicloalquiloxi es un grupo heterocicloalquil-O- en donde heterocicloalquilo se define como antes.

Heterocicloalquilalcoxi es un grupo heterocicloalquil-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O- en donde heterocicloalquilo se define como antes.

Oxo es un grupo  $-C(O)-$

20 Fenilo es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OH, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, ariloxi, alcoxilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroariloxi,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OC(O)R_a$ ,  $-OC(O)OR_a$ ,  $-OC(O)NHR_a$ ,  $-OC(O)N(R_a)$ ,  $-SR_a$ ,  $-S(O)R_a$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR_a$ ,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-NHC(O)R_a$ ,  $-N(R_a)C(O)R_b$ ,  $-NHC(O)OR_a$ ,  $-N(R_a)C(O)OR_b$ ,  $-N(R_a)C(O)NH(R_b)$ ,  $-N(R_a)C(O)NH(R_b)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR_a$ ,  $-C(O)N(R_a)(R_b)$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_a$ ,  $-COR_a$  en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxilalquilo,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OMe$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre solamente halógeno, Me, Et, <sup>i</sup>Pr, <sup>t</sup>Bu, ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está unido a través de enlaces carbono-carbono, carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5–6 miembros.

35 Fenilo restringido es un anillo de benceno que puede estar sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alcoxi, alcoxilalquilo, ariloxi, alcoxilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroariloxi,  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OC(O)R_a$ ,  $-OC(O)OR_a$ ,  $-OC(O)N(R_a)$ ,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-NHC(O)R_a$ ,  $-N(R_a)C(O)R_b$ ,  $-NHC(O)OR_a$ ,  $-N(R_a)C(O)OR_b$ ,  $-C(O)N(R_a)(R_b)$ ,  $-COR_a$  en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxilalquilo,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OMe$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente e independientemente con hasta tres grupos seleccionados entre solamente halógeno, Me, Et, <sup>i</sup>Pr, <sup>t</sup>Bu, ciclopropilo no sustituido, ciclobutilo no sustituido, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, OMe, OCF<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está unido a través de enlaces carbono-carbono, carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5–6 miembros.

Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y preparaciones incluyen:

Ac Acilo (Me-C(O)-)

45 AcN Acetonitrilo

BINAP 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo

Bn Bencilo

Celite® Tierra de diatomeas

DBU 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

50 DCC N,N', Diciclohexilcarbodiimida

	DCM	Diclorometano
	DIEA	Di-isopropiletilamina
	DIPEA	Di-isopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
5	DMF	Dimetilformamida
	DMP	Peryodinano de Dess Martin
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1,4-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	Hidrocioruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
	g	gramos
	h	Horas
	hr	Horas
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
15	HMDS	Hexametildisilazida
	HOBt	1-Hiroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	i.v.	Intravenoso
20	KHMDS	Hexametildisilazida potásica
	LDA	Di-isopropilamiduro de litio
	m	Multiplete
	m-	<i>meta</i>
	MEM	Metoxietoximetilo
25	MeOH	Alcohol Metílico o Metanol
	min	Minutos
	mmol	milimoles
	mmoles	milimoles
	Ms	Mesilato
30	MS	Espectrometría de Masas
	MW	Peso Molecular
	NBS	N-Bromosuccinamida
	NIS	N-yodosuccinamida
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear

	NMM	N-Metil Morfolina	
	NMP	N-Metil-2-pirrolidona	
	o	<i>orto</i>	
	o/n	durante la noche	
5	p	<i>para</i>	
	PCC	Clorocromato de Piridinio	
	PEPPSI	Dicloruro 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin(3-cloropiridinil)paladio(II)	
	PhNTf <sub>2</sub>	1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida	
	POPd	Diclorobis(di-terc-butilfosfinito-kp)paladato (2-) de dihidrógeno	
10	p.s.i.	Libras por pulgada cuadrada	
	PPA	Poli(ácido fosfórico)	
	PPAA	Anhídrido Cíclico de Ácido 1-Propanofosfónico	
	PTSA	Ácido p-toluenosulfónico	
	PyBOP®	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio	
15	temperatura ambiente (o rt)	temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C)	
	s	Singlete	
	sat.	Saturado	
	t	Triplete	
	TBAF	Fluoruro de tetra-butil amonio	
20	TEA	Trietilamina	
	TFA	Ácido trifluoroacético	
	THF	Tetrahidrofurano	
	TLC	Cromatografía en capa fina	
	TMS	Trimetilsililo	
25	Tf	Triflato	
	Tof-MS	Espectrometría de Masas por Tiempo de Vuelo	
	Ts	Tosilato	
	v/v	volumen/volumen	
	p/v	peso/volumen	

30

#### Descripción Detallada

Los compuestos heterocíclicos 1,2-disustituídos de Fórmula I pueden ser preparados a partir de rutas de síntesis orgánicas de múltiples etapas a partir de sustancias de partida asequibles comercialmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica utilizando procedimientos sintéticos orgánicos bien establecidos. Se pueden elaborar ácidos fenilacéticos no asequibles comercialmente a partir de sustancias de partida asequibles comercialmente a

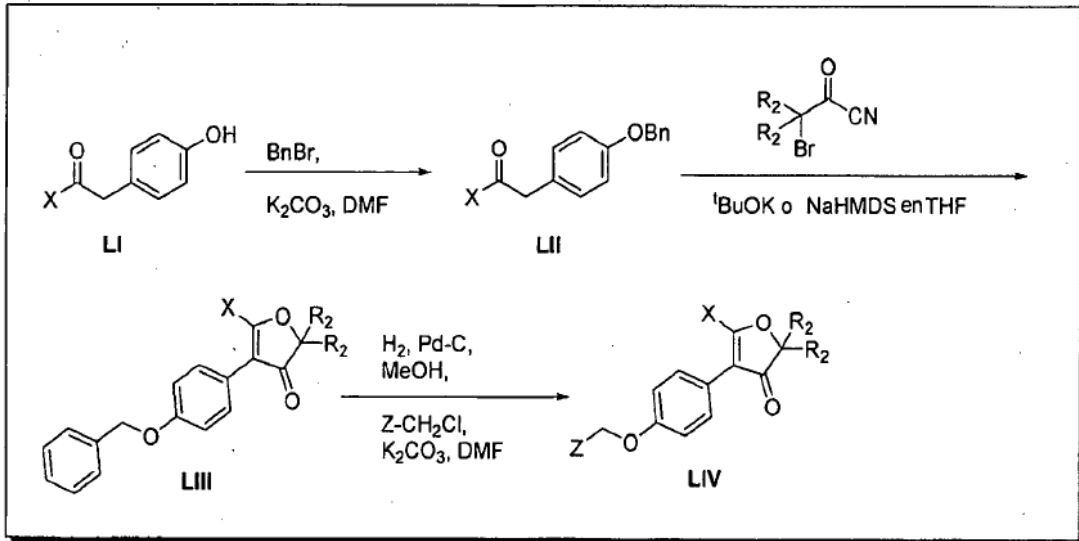
35

través de métodos conocidos por un experto en la técnica de síntesis orgánicas. Tales métodos incluyen la síntesis a partir de los ácidos arílicos correspondientes a través de la trasposición de Wolff utilizando diazometano.

Los compuestos de la descripción donde HET es A29 y A31 se pueden preparar generalmente como se describe en los Esquemas 1–8 de más abajo.

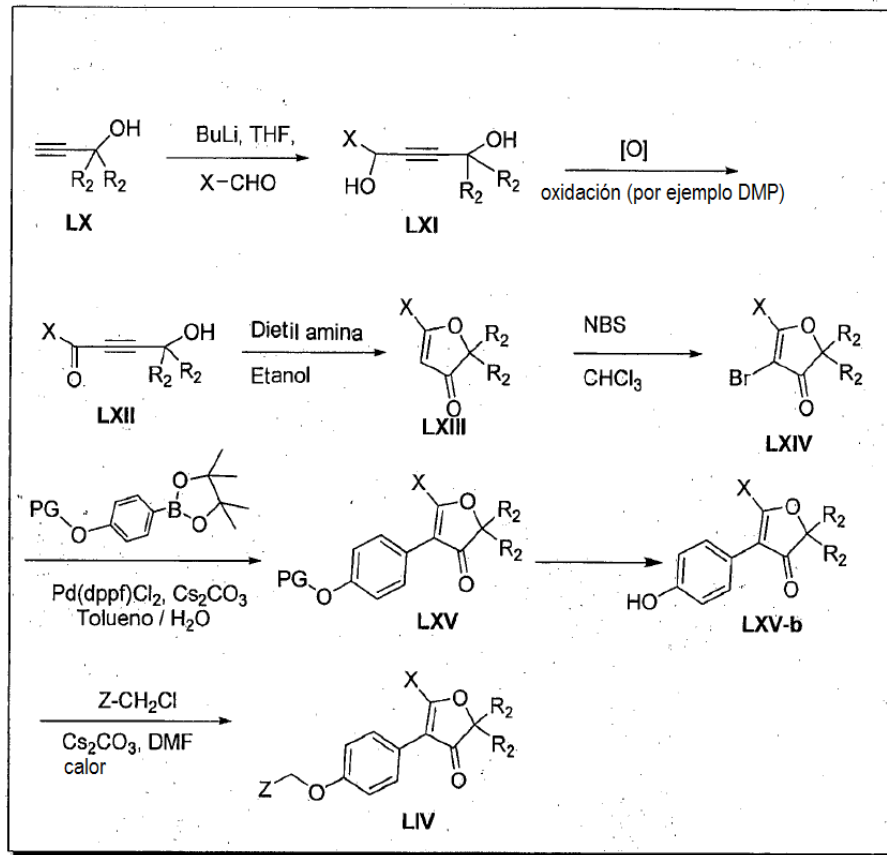
- 5 Los compuestos de la descripción de Fórmula (I) en donde HET es A29 y X = fenilo o heteroarilo (cada uno sustituido opcionalmente respectivamente) que tienen por tanto la Fórmula general LIV se pueden preparar generalmente como se representa en el Esquema 1:

Esquema 1



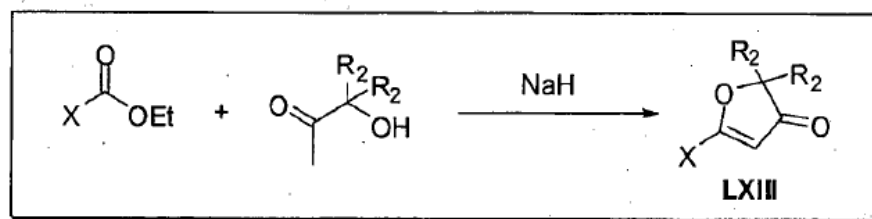
- 10 Alternativamente, los compuestos de la descripción de Fórmula (I) en donde HET es A29 y X= fenilo o heteroarilo (cada uno sustituido opcionalmente respectivamente) y por tanto que tienen la Fórmula general LIV también se pueden preparar generalmente como se representa en el Esquema 2:

Esquema 2



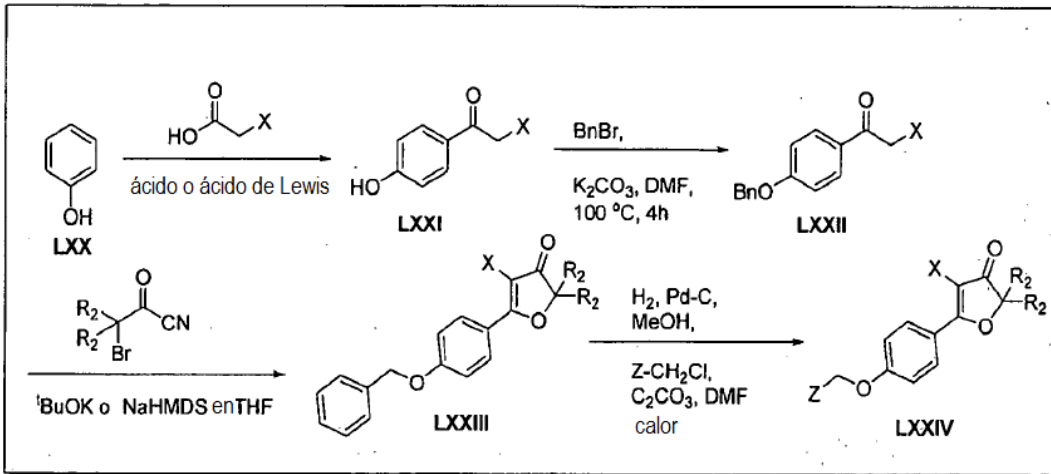
Los compuestos intermedios de Fórmula LXIII se pueden sintetizar alternativamente como se representa en el Esquema 3.

5 Esquema 3



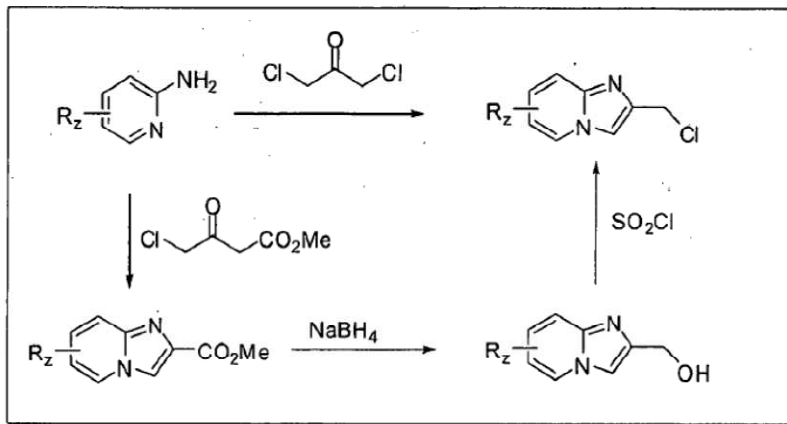
Los compuestos de la descripción de Fórmula (I) en donde HET es A31 y X = fenilo o heteroarilo (cada uno sustituido opcionalmente) que son los descritos previamente y tienen por tanto la Fórmula general LXXIV, se pueden preparar generalmente como se representa en el Esquema 4:

10 Esquema 4



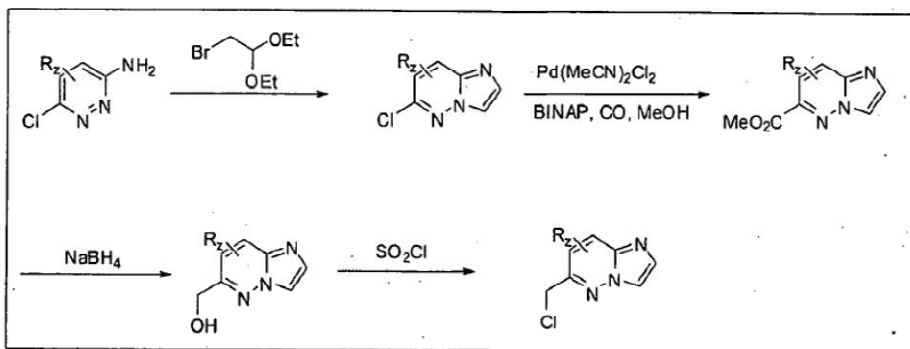
La síntesis general de los intermedios cloruro heterocíclicos ( $Z-CH_2-Cl$ ) donde Z corresponde a un imidazo[1,2-a]pirid-2-ilo se representa en el Esquema 5.

5 Esquema 5



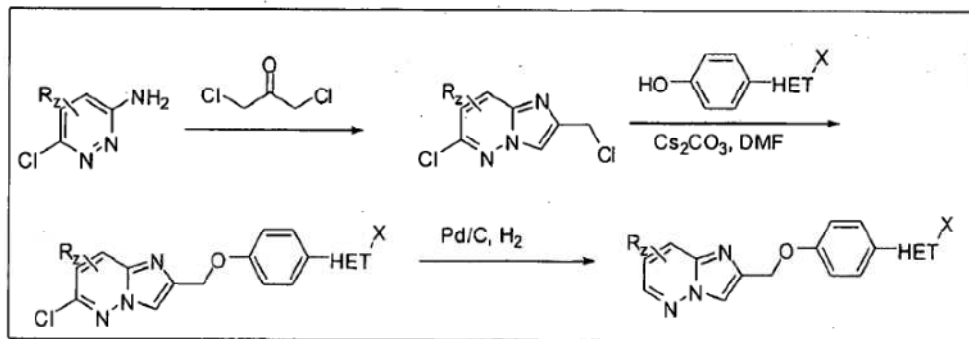
La síntesis general de los intermedios cloruro heterocíclicos ( $Z-CH_2-Cl$ ) donde Z corresponde a un imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo se representa en el Esquema 6.

10 Esquema 6



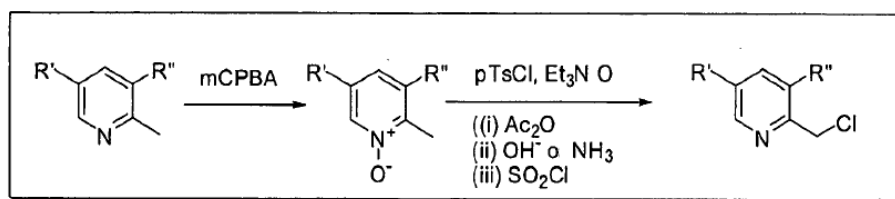
La síntesis general de los intermedios cloruro heterocíclicos ( $Z-CH_2-Cl$ ) donde Z corresponde a un imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo se representa en el Esquema 7.

Esquema 7



5 La síntesis general de los intermedios cloruro heterocíclicos ( $Z-CH_2-Cl$ ) donde Z corresponde a un 5-sustituido-piridin-2-ilo o un 3,5-disustituido-piridin-2-ilo se representa en el Esquema 8.

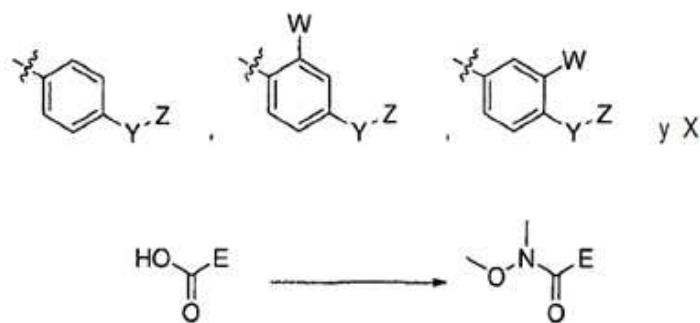
Esquema 8



10 Los grupos reactivos no implicados en los procedimientos anteriores se pueden proteger con grupos protectores convencionales durante las reacciones y eliminar mediante procedimientos convencionales (T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley-Interscience) conocidos por los expertos normales en la técnica. Los grupos protectores preferidos en la actualidad incluyen metilo, bencilo, MEM, acetato y tetrahidropiraniolo para el radical hidroxilo, y BOC, Cbz, trifluoroacetamida y bencilo para el radical amino, ésteres metílico, etílico, terc-butílico y bencílico para el radical ácido carboxílico. Los profesionales expertos en la técnica también reconocerán que se puede cambiar el orden de ciertas reacciones químicas. Los profesionales expertos en la técnica también observarán que existen reactivos y condiciones alternativos para diversas etapas químicas.

Procedimientos experimentales

20 La síntesis de N-metoxi-N-metilcarboxamidas a partir de sus ácidos carboxílicos correspondientes es conocida por los expertos normales en la técnica. Más abajo se describe un procedimiento representativo, donde se selecciona entre



25 A una solución en agitación de ácido carboxílico (1 eq., 3 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadieron HATU (1,5 eq, 4,5 mmoles), N-metoximetilamina (1,5 eq, 4,5 mmoles) y TEA (3 eq., 9 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos



combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar la correspondiente N-metoxi-N-metilcarboxamida.

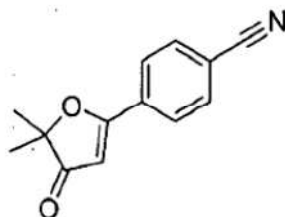
Condiciones de HPLC

Condición A:

5

Columna	: Acquity BEH C-18 (50x2,1mm, 1,7 $\mu$ ),
Temp. de la Columna	: 25°C
Fase Móvil A/B	: Acetonitrilo (TFA al 0,025%) y agua
Velocidad de Flujo	: 0,50 mL/Min

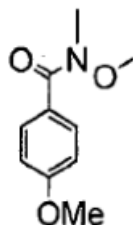
4-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



- 10 A una suspensión de NaH (0,9 g) en THF a temperatura ambiente se le añadieron 3-hidroxi-3-metil-2-butanona (1 g) y 4-cianobenzoato de etilmetilo (1,58 g). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche, después de lo cual la reacción fue detenida con HCl 12 N (6 mL). Se añadió  $\text{MgSO}_4$  (exceso) hasta que la fase orgánica se volvió clara. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar 4-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (0,63 g).
- 15

Síntesis de 4-(4-Hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona:

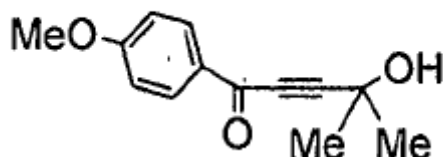
4-Metoxi-N-metoxi-N-metilbenzamida



- 20 A una solución en agitación de ácido 4-metoxibenzoico (10,0 g, 65,70 mmoles) en DCM (50 mL) se le añadieron EDCI (18,90 g, 98,60 mmoles), HOBT (10,0 g, 65,70 mmoles), N-metoxi metilamina (13,0 g, 131,40 mmoles) y DIPEA (34,3 mL, 197,20 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto. La sustancia bruta se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato
- 25

de etilo al 20% en hexano y gel de sílice (Malla 230–400) para proporcionar N,4-dimetoxi-N-metilbenzamida (11,0 g, 86 %) en forma de un líquido incoloro.

4-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-metilpent-2-in-1-ona



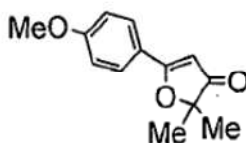
5

A una solución en agitación de 2-metilbut-3-in-2-ol (2,15 g, 25,6 mmoles) en THF seco (80 mL) se le añadió n-BuLi (24,0 mL, 38,7 mmoles, 1,6 M en hexano) gota a gota a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera inerte a lo largo de un período de 10 min. Después de agitar durante 30 min a  $-20^{\circ}\text{C}$ , se añadió a la mezcla de reacción una disolución de N,4-dimetoxi-N-metilbenzamida (2,5 g, 12,8 mmoles) en THF seco (10 mL) y se continuó agitando durante 3h adicionales a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción fue detenida con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-metilpent-2-in-1-ona (2,25 g, 81 %) en forma de un líquido incoloro.

10

5-(4-Metoxifenil)-2, 2-dimetilfuran-3(2H)-ona

15

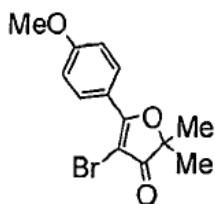


20

A 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-metilpent-2-in-1-ona (10 g, 45,8 mmoles) se le añadió amoníaco metanólico (50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió ácido acético acuoso al 50%. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. El pH se ajustó a 8 con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. Las sustancias orgánicas combinadas se lavaron con agua y una disolución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a bajo presión reducida y se lavaron con heptano para proporcionar 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (8,6 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7,99 (d, 2 H), 7,15 (d, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 218,1$ .

25

4-Bromo-5-(4-metoxifenil)-2, 2-dimetilfuran-3(2H)-ona



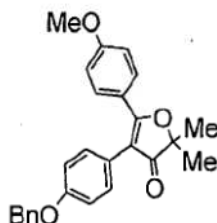
30

A una solución en agitación de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (5,5 g, 0,025 moles) en  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) se le añadió NBS (6,733 g, 0,038 moles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y después se concentró in vacuo para obtener el producto bruto.

La sustancia bruta se purificó *por medio* de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 25% en hexano y gel de sílice (Malla 230–400) para proporcionar 4–bromo–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona (4,6 g, 65 %) en forma de un sólido.

4–(4–(Benciloxi)fenil)–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona

5

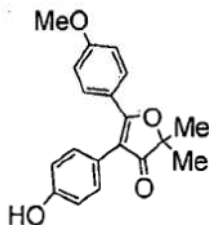


4–bromo–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona (2 g, 6,7 moles), 2–(4–(benciloxi)fenil)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (2,43 g, 0,0067 moles), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11 g, 0,034 moles) en tolueno (25 mL) y agua (8 mL) se desgasificaron, se añadió Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (1,1 g, 0,0013 moles) bajo una atmósfera inerte y la mezcla se desgasificó una vez más. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el producto filtrado se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío para obtener el producto bruto. La sustancia bruta se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 30% en hexano y gel de sílice (Malla 230–400),  $R_f = 0,30$  para proporcionar 4–(4–(benciloxi)fenil)–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona (2,3 g, 73 %) en forma de un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $d_6$ –DMSO):  $\delta$  8,42 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 8,06–7,99 (m, 2 H), 7,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,72 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,63 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,56 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H); 7,18 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 7,12 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 6,89 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 452,1$ ;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ :  $m/z = 474,2$ .

15

4–(4–Hidroxifenil)–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona

20



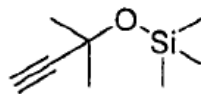
Se añadió paladio sobre carbono al 5% (7,0 g) a una disolución 4–(4–(benciloxi)fenil)–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona (19 g, 42,1 mmoles) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se cambió a una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con metanol, se concentró in vacuo y el residuo resultante se suspendió con heptano. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar 4–(4–hidroxifenil)–5–(4–metoxifenil)–2,2–dimetilfuran–3(2H)–ona (14,0 g, 95 %), en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  9,5 (s ancho, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 1,4 (s, 6H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 311,2$ . HPLC: (98,8%, Eclipse XDB–  $\text{C}_{18}$ , 150 X 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ . Fase Móvil: TFA al 0,1% en Agua. (A).ACN (B), Velocidad de flujo: 1,5 ml/min).

25

30

Síntesis de 5–(4–Hidroxifenil)–2, 2–dimetil–4–(piridin–4–il) furan–3(2H)–ona

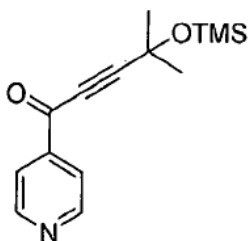
Trimetil(2–metilbut–3–in–2–iloxi)silano



5 A una solución en agitación de 2-metilbut-3-in-2-ol (20 g, 0,23 moles) en HMDS (42,3 g, 0,261 moles) se le añadió LiClO<sub>4</sub> (38,03 g, 0,35 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 30 minutos adicionales, se diluyó con agua (100 mL) y a continuación se extrajo con éter (3 x 200 mL). Las capas de éter combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO y se filtraron. El éter se separó mediante destilación a 80°C para proporcionar trimetil(2-metilbut-3-in-2-ilo)xilano (25 g) en forma de un aceite.

4-Metil-1-(piridin-4-il)-4-(trimetilsililo)pent-2-in-1-ona

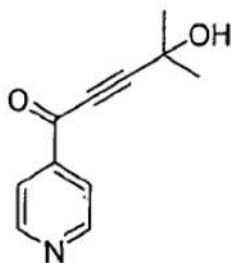
10



15 A una solución en agitación pre-refrigerada a -78°C de trimetil(2-metilbut-3-in-2-ilo)xilano (5,0 g, 0,03 moles) en THF seco (150 mL), se le añadió gota a gota *n*-BuLi (23,82 mL, 0,03 moles, 1,6 M en hexano) a lo largo de un período de 10 minutos en una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y a continuación se añadió a la mezcla de reacción una disolución de *N*-metoxi-*N*-metilisonicotinamida (6,34 g, 0,03 moles) en THF seco (30 mL) y se continuó agitando durante 40 min adicionales a -78°C. La mezcla de reacción fue detenida con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y finalmente se concentraron in vacuo para obtener un residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos para proporcionar 4-metil-1-(piridin-4-il)-4-(trimetilsililo)pent-2-in-1-ona (2,2 g, 27 %) en forma de un aceite.

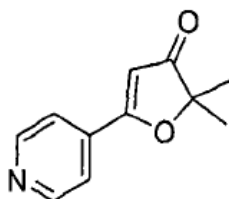
20

4-Hidroxi-4-metil-1-(piridin-4-il) pent-2-in-1-ona



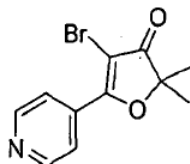
25 A una solución en agitación de 4-metil-1-(piridin-4-il)-4-(trimetilsililo) pent-2-in-1-ona (0,5 g, 1,915 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió PTSA (0,47 g, 2,49 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron in vacuo para proporcionar 4-hidroxi-4-metil-1-(piridin-4-il) pent-2-in-1-ona (0,35 g, 96 %) en forma de un aceite.

30 2,2-Dimetil-5-(piridin-4-il) furan-3(2H)-ona



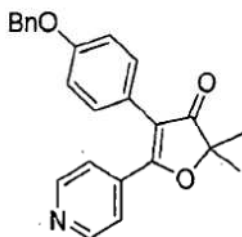
5 A una solución en agitación de 4-hidroxi-4-metil-1-(piridin-4-il)pent-2-in-1-ona (1,49 g, 0,007 moles) en etanol (15 mL), se le añadió gota a gota dietilamina (0,511 g, 0,007 moles) en EtOH (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a continuación durante 40 min adicionales. El EtOH se evaporó y la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar 2, 2-dimetil-5-(piridin-4-il) furan-3(2H)-ona (1,4 g).

4-Bromo-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il) furan-3(2H)-ona



10 A una solución en agitación de 2, 2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona (0,81 g, 4,28 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL), se le añadió en porciones NBS (1,3 g, 7,28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h y se diluyó con DCM (100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y a continuación se concentraron in vacuo para obtener el producto bruto. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-bromo-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il) furan-3(2H)-ona (0,25 g, 21%) en forma de un sólido.

4-(4-(Benciloxi)fenil)-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona

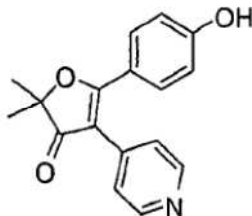


20 Una disolución de 4-bromo-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona (10,0 g, 37,2 mmoles), 2-(4-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13,8 g, 44,7 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,27 g, 111,6 mmoles) en tolueno (100 mL) y agua (50 mL) se desgasificó. Se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (2,7 g, 3,7 mmoles) bajo una atmósfera inerte y se desgasificó de nuevo. A continuación la reacción se sometió a reflujo durante 3 h y se verificó mediante TLC. Tras el consumo completo de la sustancia de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® lavando con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexanos en una malla 230-400 de gel de sílice para proporcionar 4-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona (8,3 g, 60,2 %)

25 en forma de un sólido de color naranja. <sup>1</sup>H RMN, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,2 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,6 (d, 4H), 7,4 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 396,0. HPLC: (97,5%, Columna: Eclipse XDB-C<sub>18</sub>, 150 X 4,6 mm, 5 μm. Fase Móvil: TFA al 0,1% en Agua. (A).ACN (B), Velocidad de flujo: 1,5 ml/min).

30

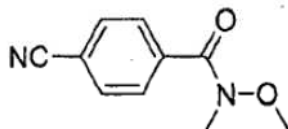
5-(4-Hidroxifenil)-2,2-dimetil-4-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona



5 A una solución en agitación de 5-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetil-4-(piridin-4-il) furan-3(2H)-ona (620 mg, 0,001 mmoles) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (120 mg, 0,85 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de un lecho de Celite® y el producto filtrado se concentró in vacuo para obtener el producto bruto. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 5-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetil-4-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona (280 mg, 60 %) en forma de un sólido.

10 Síntesis de 4-(3-(4-Hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo

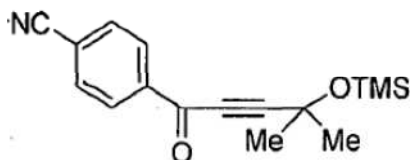
4-Ciano-N-metoxi-N-metilbenzamida



15 A una solución en agitación de ácido 4-cianobenzoico (5,0 g, 34,0 mmoles) en DCM (75 mL) se le añadieron HATU (19,40 g, 51,0 mmoles), N-metoxi, N-metilamina (4,90 g, 51,0 mmoles) y TEA (14,30 mL, 102,0 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidros, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 4-ciano-N-metoxi-N-metilbenzamida (6,2 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

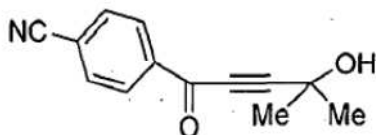
4-(4-Metil-4-(trimetilsililoxi) pent-2-inoil)benzonitrilo



25 A una solución en agitación a -78°C de trimetil(2-metilbut-3-in-2-ilo)xilano (3,3 g, 20,00 mmoles) en THF seco (45 mL), se le añadió gota a gota *n*-BuLi (4,1 mL, 9,00 mmoles, 1,6 M en hexano) a lo largo de 10 minutos bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78°C, y a continuación se añadió a la mezcla de reacción una disolución de 4-ciano-N-metoxi-N-metilbenzamida (2,0 g, 10,00 mmoles) en THF seco (15 mL) y se continuó agitando durante 1 h adicional a -78°C. La mezcla de reacción fue detenida con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron in vacuo para obtener el producto bruto. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15% en hexanos para proporcionar 4-(4-metil-4-(trimetilsililoxi)pent-2-inoil)benzonitrilo (3,8 g, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo.

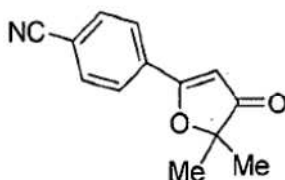
30

4-(4-Hidroxi-4-metilpent-2-inoil) benzonitrilo



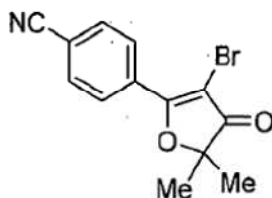
- 5 A una solución en agitación de 4-(4-metil-4-(trimetilsililoxi)pent-2-inoil)benzonitrilo (1,7 g, 5,00 mmoles) en DCM (15 mL) se le añadió PTSA (1,70 g, 8,90 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y a continuación se concentró in vacuo para proporcionar 4-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inoil)benzonitrilo (1,20 g) en forma de un aceite de color amarillo.

10 4-(5,5-Dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



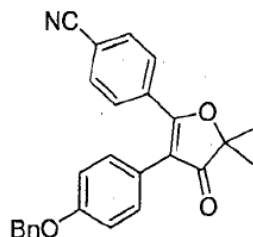
- 15 A una solución en agitación de 4-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inoil)benzonitrilo bruto (1,2 g, 5,60 mmoles) en etanol (12 mL), se le añadió gota a gota una disolución de dietilamina (0,58 mL, 5,60 mmoles) en EtOH (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 h adicional. El etanol se eliminó y la mezcla a continuación se diluyó con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron in vacuo para proporcionar 4-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo bruto (1,2 g) en forma de un semisólido de color verde claro que se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 4-(3-Bromo-5, 5-dimetil-4-oxo-4, 5-dihidrofuran-2-il) benzonitrilo



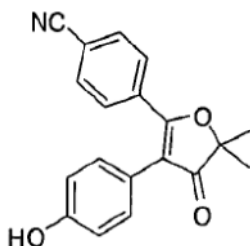
- 25 A una solución en agitación de 4-(5, 5-dimetil-4-oxo-4, 5-dihidrofuran-2-il) benzonitrilo (1,2 g, 5,60 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (12 mL), se le añadió en porciones NBS (1,1 g, 6,00 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 3 h y se diluyó con DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y a continuación se concentraron in vacuo para obtener el producto bruto. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4-(3-bromo-5, 5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (0,50 g, 31%) en forma de un sólido de color blanquecino.

30 4-(3-(4-(benciloxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



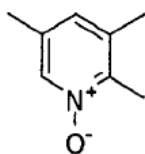
Una disolución de 4-(3-bromo-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (29,0 g, 107,4 mmoles), 2-(4-(benciloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34,7 g, 118,8 mmoles), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (104,7 g, 322,2 mmoles) en tolueno (200 mL) y agua (50 mL) se desgasificó. Se añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8,5 g, 10 mmoles) en una atmósfera inerte y la disolución se desgasificó de nuevo. La reacción se sometió a reflujo a continuación durante 3 h y se verificó que se completaba por medio de TLC. Una vez que se hubo consumido completamente la sustancia de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® lavando con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano en una malla 230-400 de gel de sílice ( $R_f=0,3$ ) para proporcionar 4-(3-(4-(benciloxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (31,5 g, 74,25%) en forma de un sólido.  $^1\text{H}$  RMN: 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,95 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,5 (d, 4H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,1 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 396,0$ . HPLC: (99,5%, Eclipse XDB- C<sub>18</sub>, 150 X 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ . Fase Móvil: TFA al 0,1% en Agua. (A).ACN (B), Velocidad de flujo: 1,5 ml/min).

4-(3-(4-Hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



Se añadió tribromuro de boro (3,4 g, 15,8 mmoles) a una disolución de 4-(3-(4-(benciloxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (2,5 g, 6,3 mmoles) en DCM a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó durante 1h (la reacción se verificó por medio de TLC). Una vez que se hubo consumido completamente la sustancia de partida, la mezcla fue detenida con agua helada y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar 4-(3-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (1,8 g, 93,2%), en forma de un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN: 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  9,6 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 1,5 (s, 6H).

1-Oxido de 2,3,5-trimetilpiridina

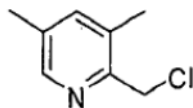


Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (10 g, 164,2 mmoles) a una disolución de 2,3,5-trimetilpiridina (10 g, 82,1 mmoles) en DCM a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8h (la reacción se verificó por medio de TLC). La reacción fue detenida con una disolución de bicarbonato de sodio y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida



para proporcionar 1-óxido de 2,3,5-trimetilpiridina (6,5 g, 58,0 %), en forma de un sólido de color pardo.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 311,2$ .

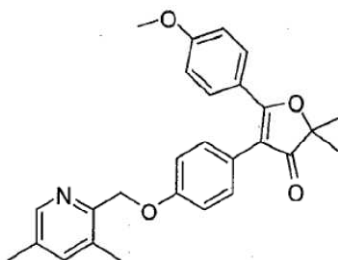
2-(Clorometil)-3,5-dimetilpiridina



5

Se añadió cloruro de tosilo (12,5 g, 65,6 mmoles) a una disolución de 1-óxido de 2,3,5-trimetilpiridina (6,0 g, 43,7 mmoles), y trietilamina (6,6 g, 65,6 mmoles) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y el reflujo se mantuvo durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC). La reacción fue detenida con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 10% en n-hexanos y gel de sílice (Malla 230-400) para proporcionar 2-(clorometil)-3,5-dimetilpiridina (4,5 g, 66,1%), en forma de un jarabe espeso de color pardo.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 156,3$ .

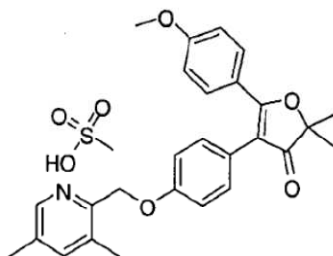
15 4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (3,0 g, 9,6 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (12,6 g, 38,6 mmoles) y DMF (1000mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-3,5-dimetilpiridina (2,25 g, 14,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 80°C (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 15% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (3,2 g, 65,3%), en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN: 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  8,2 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 430,4$ . HPLC (96,3%, Condición A).

30

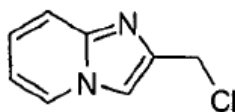
Metanosulfonato de 4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



Se añadió ácido metanosulfónico (445,0 mg, 4,6 mmoles) a una disolución de 4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,01 g, 4,6 mmoles) en DCM (3 ml) y éter dietílico (150 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El sólido se lavó con DCM al 20% en éter dietílico y se secó bajo vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,1 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,2 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). HPLC: (98,9%, Condición A).

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

10

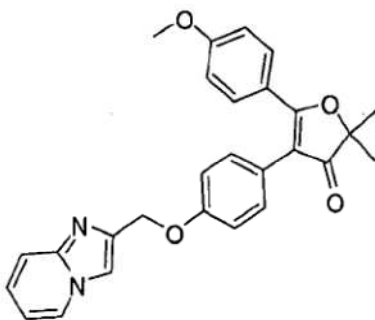


Se añadió 1,3-dicloroacetona (22,9 g, 180,3 mmoles) a una disolución de 2-aminopiridina (10 g, 106,3 mmoles) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 14h (la reacción se verificó por medio de TLC). Una vez completada la reacción, las sustancias volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7,5 con una disolución de bicarbonato de sodio que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 12% en n-hexanos y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (8,0 g, 47,9%), en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,15 (d, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,75 (s, 2H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 167,2.

15

20

4-(4-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona

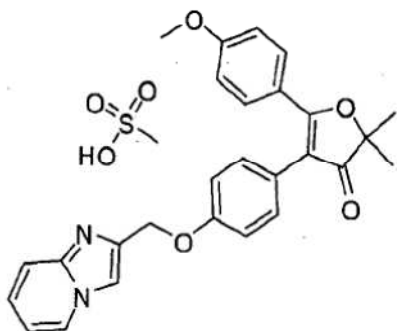


Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,5 g, 8,06 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (10,5 g, 32,2 mmoles) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (2,4 g, 12,0 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400), para proporcionar 4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,8 g, 77,7%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,55 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,55 (Ar, 3H), 7,3-6,85 (Ar, 8H), 5,15 (s, 2H) 3,85 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 441,2. HPLC: (97,3%, Condición A).

25

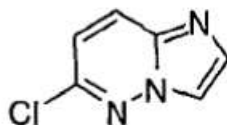
30

35 Metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



Se añadió ácido metanosulfónico (531 mg, 5,5 mmoles) a una disolución de 4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,5 g, 5,5 mmoles) en DCM (5 ml) y éter dietílico (150 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 4h adicionales a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,4 g, 82,7%), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz., DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,75 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,65 (Ar, 3H), 7,3-6,85 (Ar, 8H), 5,2 (s, 2H) 3,85 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). HPLC: (98,8%, Condición A).

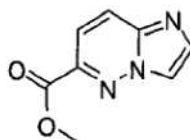
10 6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazina



Se añadió dietilacetil de bromoacetaldehído (36,5 g, 216 mmoles) a una disolución ac. de HBr (7,2 ml) y a continuación se calentó hasta reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a continuación a 0°C, después de lo cual se añadieron etanol (236 ml), bicarbonato de sodio (8,09 g, 95 mmoles) y 6-cloropiridazin-3-amina (4 g, 30 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 3h (la reacción se verificó por medio de TLC) y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 15% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400), para proporcionar 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (4,0 g, 85,2%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 7,4-7,2 (Ar, 4H), 3,85 (c, 1H), 3,4 (c, 1H), 3,2 (c, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,1 (t, 3H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 154,3.

20

Imidazo[1,2-b]piridazino-6-carboxilato de metilo



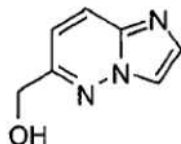
25

Se añadió 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (5,0 g, 32 mmoles) a una disolución de metanol (75 ml) y acetonitrilo (75 ml) en una bomba de acero a temperatura ambiente haciendo burbujear nitrógeno. A continuación se añadieron a la mezcla trietilamina (4,0 g, 39,4 mmoles), BINAP (2,0 g, 3,0 mmoles) y dicloruro de paladio-bisacetoneitrilo (0,854 g, 3,0 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C que se mantuvo durante aproximadamente 10 horas (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® lavando con acetato de etilo. Las sustancias orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 10% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar imidazo[1,2-b]piridazina-6-

30

carboxilato de metilo (2,5 g, 43%), en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  8,55 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,95 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 177,9$ .

Imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol



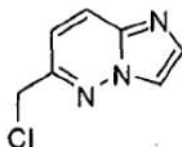
5

Se añadió borohidruro de sodio (1,1 g, 31,1 mmoles) a una disolución de imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (2,4 g, 15,5 mmoles) en THF (35 mL) y metanol (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol (1,6 g, 81 %), en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  8,5 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,6 (d, 2H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 311,2$ .

10

6-(Clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

15

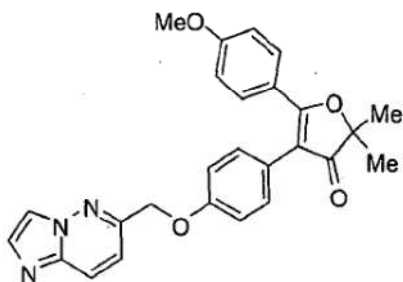


20

Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol (1,5 g, 9,0 mmoles) a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual las sustancias volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 15% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 6-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (1,2 g, 69 %), en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN, 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,95 (s, 2H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 149,9$ .

25

4-(4-(Imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona

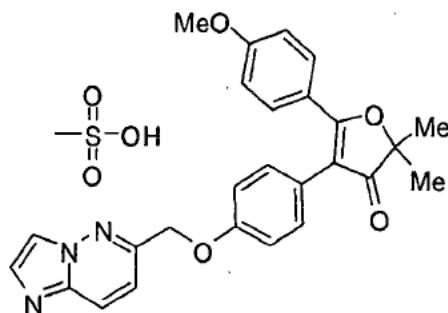


30

Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (1,2g, 3,8 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (3,7 g, 11,6 mmoles) y DMF (25 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después de lo cual se añadió 6-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (0,96 g, 5 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos

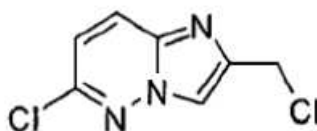
- orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 30% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (0,8 g, 47 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,35 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,3 (s, 2H) 3,9 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 442,1. HPLC:(95,8%, Condición A).

Metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



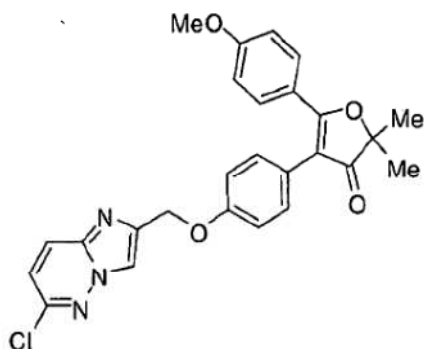
- 10 Se añadió ácido metanosulfónico (54 mg, 0,5 mmoles) a una disolución del compuesto 4-(4-(imidazo [1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (250 mg, 0,5 mmoles) en DCM (2ml) y éter dietílico (20 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (240 mg, 80,0 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,8,1 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,35 (s, 2H) 3,9 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). HPLC: (98,3%, Condición A).

6-Cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina



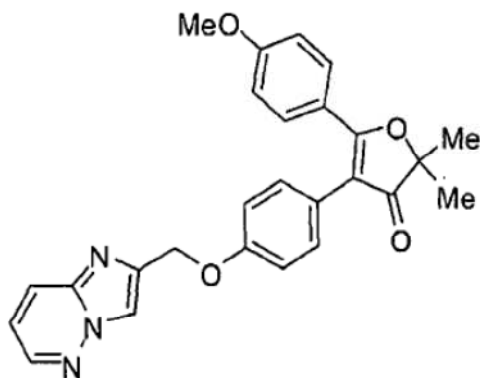
- 20 Se añadió 1,3-dicloroacetona (21,4 g, 168,0 mmoles) a una disolución de 6-cloropiridazin-3-amina (10 g, 77,2 mmoles) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 h (la reacción se verificó por medio de TLC). Las sustancias volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El pH se ajustó a ~7,5 con una disolución de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 14% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 6-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (6,0 g, 64,1 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,0 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,75 (s, 2H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 202,8.

- 30 4-(4-((6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



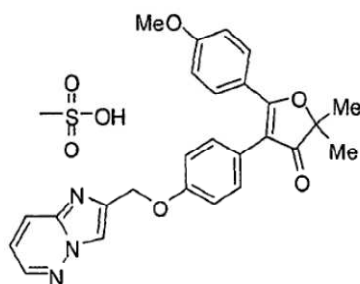
5 Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,64 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (838 mg, 2,5 mmoles) y DMF (5 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 6-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (196 mg, 9,6 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo orgánico se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 30% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (180 mg, 63,0 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,45 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 476,7. HPLC: (96,7%, Condición A).

4-(4-(Imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



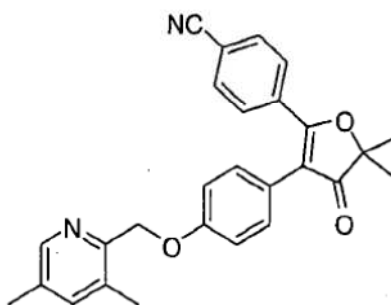
15 Se añadió hidróxido de paladio (36 mg) a una disolución de 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (180 mg, 0,37 mmoles) y dietilamina (28 mg, 0,37) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se cambió por hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2h (la reacción se verificó por medio de TLC). El compuesto se filtró a través de un lecho de Celite® lavando con metanol. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-(imidazo [1, 2-b] piridazin-2-ilmetoxi) fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (160 mg, 96,7 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,45 (s, 1H), 8,4 (s, 1H) 8,15 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 442,3. HPLC: (97,4%, Condición A).

25 Metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2, 2-dimetilfuran-3(2H)-ona



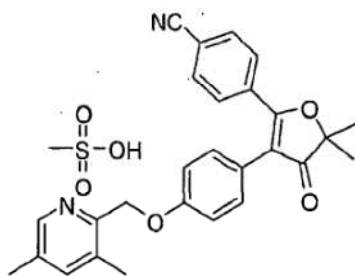
5 Se añadió ácido metanosulfónico (34,8 mg, 0,36 mmoles) a una disolución del compuesto 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (160 mg, 0,36 mmoles) en DCM (3 ml) y éter dietílico (15 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h, después de lo cual la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico. Los sólidos se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (110 mg, 56 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,45 (s, 1H), 8,4 (s, 1H) 8,15 (d,1H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). HPLC: (98,5%, Condición A).

10 4-(3-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



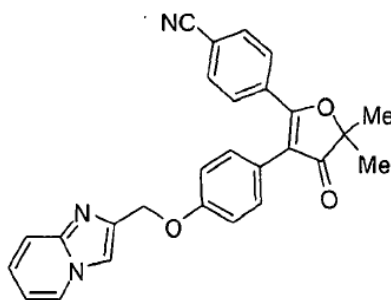
15 Se añadió 4-(3-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (1,5 g, 4,9 mmoles) a una mezcla de carbonato (6,3 g, 19,6 mmoles) y DMF (100 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-3,5-dimetilpiridina (1,14 g, 7,3 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 22% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(3-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (0,70 g, 35 %), en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 7,45-6,8 (Ar, 11H), 4,9 (d,1H), 4,6 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,2 (d, 2H) 3,1 (c, 1H), 2,5 (c, 1H) 0,95 (t, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 425,2. HPLC: (96,3%, Condición A).

25 Metanosulfonato de 4-(3-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



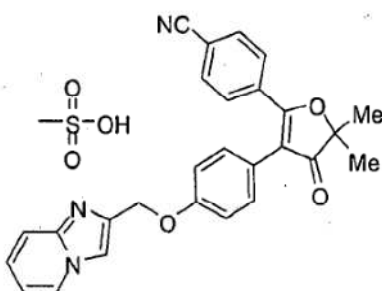
5 Se añadió ácido metanosulfónico (158 mg, 1,6 mmoles) a una disolución del compuesto 4-(3-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il) (700 mg, 1,6 mmoles) en DCM (0,5 ml) y éter dietílico (15 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(3-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (2,1 g, 75%), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,2 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,3-6,8 (Ar, 9H) 5,1 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,8 (s, 3H). HPLC: (97,1%, Condición A).

10 4-(3-(4-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il) benzonitrilo



15 Se añadió 4-(3-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (3,15 g, 10,3 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (13,4 g, 41,3 mmoles) y DMF (100mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después de lo cual se añadió 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (2,0 g, 12,3 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (2,7 g, 60%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,55 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,55 (Ar, 3H), 7,3-6,85 (Ar, 8H), 5,15 (s, 2H), 1,25 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 436,2. HPLC: (97,3%, Condición A).

25 Metanosulfonato de 4-(3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo

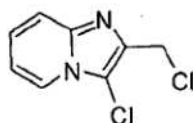




5 Se añadió ácido metanosulfónico (309 mg, 3,2 mmoles) a una disolución del compuesto 4-(3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (1,4 g, 3,2 mmoles) en DCM (5 ml) y éter dietílico (30 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual ésta se filtró y los sólidos se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (1,1 g, 64 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,55 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,55 (Ar, 3H), 7,3-6,85 (Ar, 8H), 5,15 (s, 2H) 2,15 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). HPLC: (98,5%, Condición A).

3-Cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina

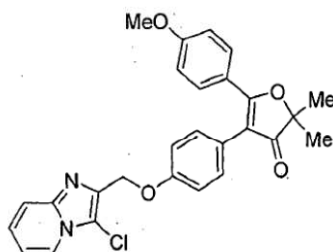
10



15 Se añadió N-clorosuccinimida (329 g, 2,46 mmoles) a una disolución de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (450 mg, 2,2 mmoles) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se continuó agitando durante 2h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y una disolución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 10% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 3-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (400 mg, 76%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,4 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 4,85 (s, 2H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 201,8. HPLC: (98,3%, Condición A).

20

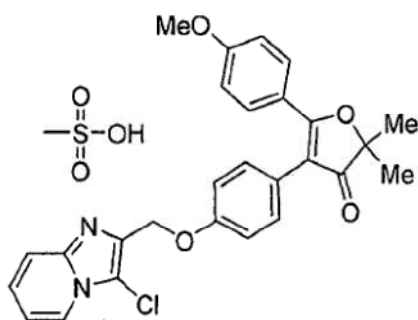
4-(4-((3-Cloroimidazo [1,2-a] piridin-2-il) metoxi) fenil)-5-(4-metoxifenil)-2, 2-dimetilfuran-3(2H)-ona



25 Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (200 mg, 0,64 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (843 mg, 2,5 mmoles) y DMF (20mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 3-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (183 mg, 0,77 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 18% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(4-((3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (250 mg, 81%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,4 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,55 (Ar, 3H), 7,7-6,9 (Ar, 10H), 5,2 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 1,4 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 470,7. HPLC: (97,2%, Condición A).

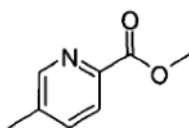
30

35 Metanosulfonato de 4-(4-((3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



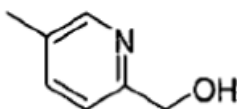
5 Se añadió ácido metanosulfónico (50,5 mg, 0,52 mmoles) a una disolución de 4-(4-((3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (250 mg, 0,52 mmoles) en DCM (2,5 ml) y éter dietílico (25 mL) a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual el compuesto se filtró, se lavó con DCM al 20% en éter dietílico y se secó *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-((3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (260 mg, 86%), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 8,55 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,65 (Ar, 3H), 7,3-6,85 (Ar, 7H), 5,2 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). HPLC: (98,8%, Condición A).

10 5-Metilpicolinato de metilo



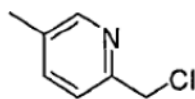
15 Se añadió 2-cloro-5-metilpiridina (10 g, 78 mmoles) a una disolución de metanol (75 ml) y acetonitrilo (75 ml) en una bomba de acero a temperatura ambiente haciendo burbujear nitrógeno seguido de la adición de trietilamina (11,8 g, 117 mmoles), BINAP (970 mg, 1,5 mmoles) y dicloruro de paladio - bisacetonitrilo (0,4 g, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100°C y esta temperatura se mantuvo durante la noche (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y lavando con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo 10% en *n*-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 5-metilpicolinato de metilo (6,5 g, 55%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,6 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,4 (s, 3H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 151,9.

(5-Metilpiridin-2-il)metanol



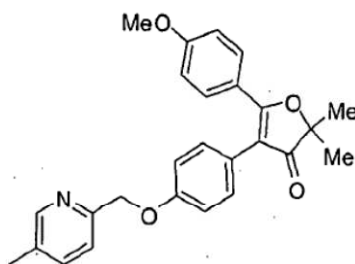
25 Se añadió borohidruro de sodio (4,5 g, 115, mmoles) a una disolución de 5-metilpicolinato de metilo (6,0 g, 39,5 mmoles) en THF (60 mL) y metanol (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La capa orgánica se concentró bajo vacío para proporcionar (5-metilpiridin-2-il)metanol (3,5 g, 72,9%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,5 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,0 (s, 3H), 3,4 (s, 3H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 124,0.

2-(Clorometil)-5-metilpiridina



Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a (5-metilpiridin-2-il)metanol (3,0 g, 24,3 mmoles) a 20°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida después de lo cual se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 6% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400), para proporcionar 2-(clorometil)-5-metilpiridina (2,5 g, 73 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,4 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 2,3 (s, 3H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 142,2.

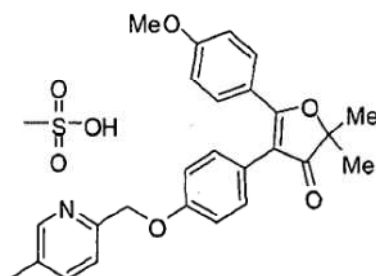
10 5-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona



Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (2,0, 6,5 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (10,5 g, 32,2 mmoles) y DMF (50mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-5-metilpiridina (1,36 g, 9,6 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC). Se dejó que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400), para proporcionar 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (2,0 g, 76,9%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 415,2. HPLC: (97,5%, Condición A).

Metanosulfonato de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona

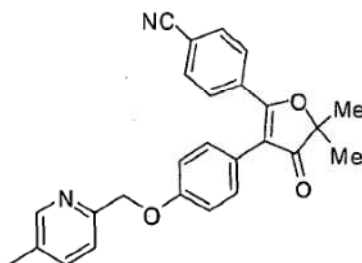
25



Se añadió ácido metanosulfónico (462 mg, 4,8 mmoles) a una disolución de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (2,0 g, 4,8 mmoles) en DCM (5 ml) y éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h después de lo cual los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (2,0 g, 90,9%), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). HPLC: (99,3%, Condición A).

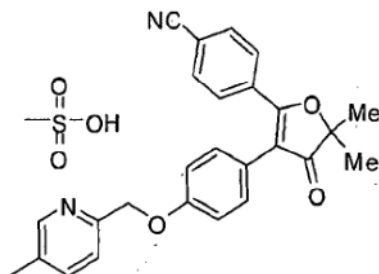
30

4-(5,5-Dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



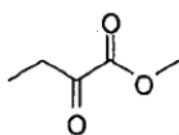
5 Se añadió 4-(3-(4-hidroxifenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (0,4 g, 1,3 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (1,7 g, 5,2 mmoles) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-5-metilpiridina (306 mg, 1,9 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 25% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(5,5-dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (160 mg, 30,1 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 411,2. HPLC: (97,3%, Condición A).

15 Metanosulfonato de 4-(5,5-dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo



20 Se añadió ácido metanosulfónico (36 mg, 0,3 mmoles) a una disolución de 4-(5,5-dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (150 mg, 0,3 mmoles) en DCM (5 ml) y éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico, se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(5,5-dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (120 mg, 67,0 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,5 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). HPLC: (98,3%, Condición A).

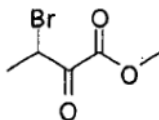
2-Oxobutanoato de metilo



30 Se añadió cloruro de trimetilsililo (1,06 g, 9,8 mmoles) a una solución en agitación de ácido 2-oxobutanoico (10,0 g, 98,0 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (90 ml) y metanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual la mezcla se concentró bajo presión reducida

para proporcionar 2-oxobutanoato de metilo bruto (8,0 g) en forma de un líquido de color pardo.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  3,85 (s, 3H), 2,9 (c, 2H), 1,15 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,75 (s, 2H).

3-Bromo-2-oxobutanoato de metilo

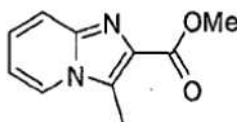


5

Se añadió bromuro de cobre (30,0 g, 137 mmoles) a una solución en agitación de 2-oxobutanoato de metilo (8,0 g, 68,9 mmoles) en acetato de etilo (150 ml) y cloroformo (100 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a reflujo (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo y los productos filtrados se concentraron *in vacuo* para proporcionar 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo bruto (6,5 g) en forma de un líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  5,2 (c, 1H), 3,9 (s, 3H), 1,8 (d, 3H).

10

3-Metilimidazo[1,2-a]piridino-2-carboxilato de metilo

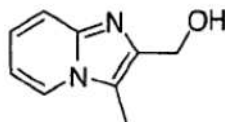


15

20

Se añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (6,5 g, 34,3 mmoles) a una solución en agitación de 2-aminopiridina (4,0 g, 42,5 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con agua y el pH se llevó a 7,5 utilizando una disolución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc; los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 8% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 3-metilimidazo[1,2-a]piridino-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 25,1%), en forma de un sólido de color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,0 (s, 3H), 2,8 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 191,1$ .

(3-Metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol



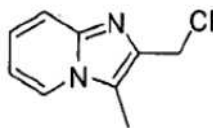
25

30

Se añadió borohidruro de sodio (1,5 g, 41,6 mmoles) a una disolución de 3-metilimidazo[1,2-a]piridino-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 10,5 mmoles) en THF (50 mL) y metanol (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (0,8 g, 47,05 %), en forma de un sólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN: 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,45 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 162,9$ .

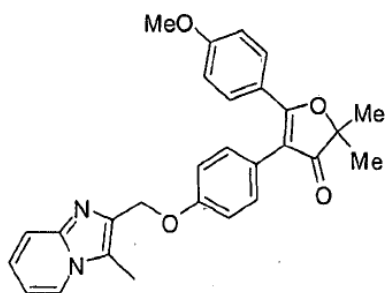
2-(Clorometil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina

35



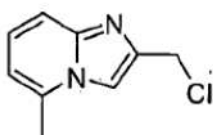
Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a (3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (0,8 g, 4,9 mmoles) a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 6% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 2-(clorometil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina (400 mg, 45,4 %), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,15 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,75 (s, 2H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 181,3.

5-((4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona



Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (0,1 g, 0,32 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (0,52 g, 1,62 mmoles) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina (87 mg, 0,48 mmoles). La mezcla se calentó a durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (2,8 g, 77%), en forma de un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,25 (d, 1H), 7,45 (d, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,15-6,95 (Ar, 7H), 5,2 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 455,3. HPLC: (96,3%, Condición A).

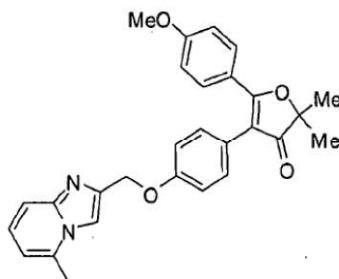
2-(Clorometil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina



Se añadió 1,3-dicloroacetona (17,6 g, 138,3 mmoles) a una disolución de 6-metilpiridin-2-amina (10 g, 92,5 mmoles) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 14h (la reacción se verificó por medio de TLC). La mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 7,5 con una disolución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 10% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 2-(clorometil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina (7,0 g, 70,7%), en forma de un sólido de color

amarillo pálido.  $^1\text{H RMN}$ : 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (t, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,6 (s, 3H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 181,5$ .

5-(4-Metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona



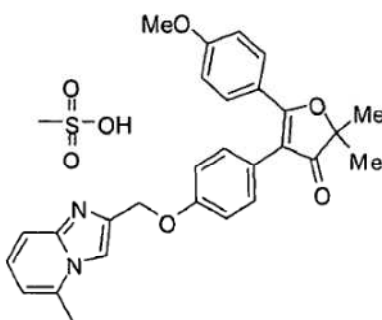
5

Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (250 mg, 0,8 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (1,05 g, 3,22 mmoles) y DMF (20mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual se añadió 2-(clorometil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina (218 mg, 1,2 mmoles). La mezcla se calentó a durante 4 h (la reacción se verificó por medio de TLC) después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 15% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (280 mg, 77,7%), en forma de un sólido de color amarillo claro.  $^1\text{H RMN}$ : 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,2 (d, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 5,2 (s, 2H) 3,85 (s, 3H), 2,6 (s,3H), 1,25 (s, 6H). MS:  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 455,6$ . HPLC: (97,3%, Condición A).

10

15

Metanosulfonato de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona



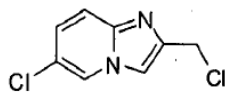
20

Se añadió ácido metanosulfónico (53,1 mg, 0,5 mmoles) a una disolución de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (250 g, 0,5 mmoles) en DCM (2,5 ml) y éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h después de lo cual, los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico, se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)furan-3(2H)-ona (240 mg, 82,7 %), en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H RMN}$ : 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,2 (d, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 5,2 (s, 2H) 3,85 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). HPLC: (98,4%, Condición A).

25

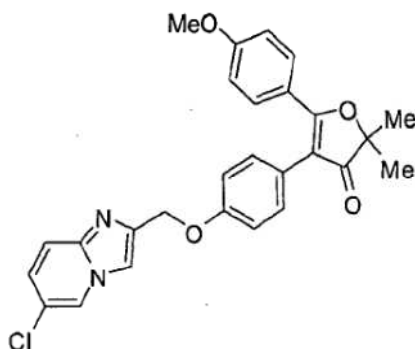
6-Cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina

30



Se añadió 1,3-dicloroacetona (7,4 g, 58,3 mmoles) a una disolución de 5-cloropiridin-2-amina (5,0 g, 38,9 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 14 h (la reacción se verificó por medio de TLC). Una vez completada la reacción según se evaluó mediante TLC, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7,5 con una disolución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 10% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 6-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (1,5 g, 30%), en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>: δ 8,0 (d, 1H), 7,6 (dd, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,75 (s, 2H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 201,9.

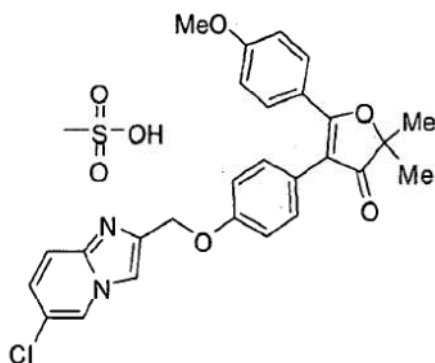
4-(4-((6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona



Se añadió 4-(4-hidroxifenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (300 mg, 0,96 mmoles) a una mezcla de carbonato de cesio (1,05 g, 3,8 mmoles) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió 6-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina (201 mg, 1,4 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4h (la reacción se verificó por medio de TLC). Una vez completada la reacción según se evaluó mediante TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea utilizando acetato de etilo al 20% en n-hexano y gel de sílice (malla 230-400) para proporcionar 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (180 mg, 39,3 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,85 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 3H), 7,3 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 5,15 (s, 2H) 3,8 (s, 3H), 1,4 (s, 6H). MS: [M + H]<sup>+</sup>: m/z = 475. HPLC: (98,0%, Condición A).

Metanosulfonato de 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona





5 Se añadió ácido metanosulfónico (53,1 mg, 0,5 mmoles) a una disolución del compuesto 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (250 g, 0,5 mmoles) en DCM (2,5 ml) y éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h después de lo cual los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con DCM al 20% en éter dietílico y se secaron *in vacuo* para proporcionar metanosulfonato de 4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona (240 mg, 82 %), en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN: 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H) 5,35 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,4 (s, 6H). HPLC: (99,3%, Condición A).

10

#### Tablas

En las siguientes tablas, si un ejemplo específico contiene múltiples instancias de R<sub>2</sub>, estos se separarán por medio de comas en la tabla (por ejemplo Me, Me o Et, Me). Si la columna de R<sub>2</sub> contiene un valor "—grupo—" por ejemplo "—ciclopropilo—", en ese caso ambos valores de R<sub>2</sub> se toman juntos para constituir un anillo espiro.

15 En un aspecto adicional los compuestos de la divulgación se plasman con el ejemplo distintivo listado en la tabla de más abajo tomados de la Fórmula (I):

Ejemplo #	HET	X	Z	R <sub>2</sub>
186	A29			Me, Me

#### Dosificación y administración

20 Se describen aquí composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno neurológico que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación incluyendo, pero no limitadas a, una forma de dosificación sólida o una forma de dosificación líquida, una forma de dosificación oral, una forma de dosificación parenteral, una forma de dosificación intranasal, un supositorio, una gragea, un trocisco, bucal, una forma de liberación controlada, una forma de dosificación de liberación pulsada, una forma de dosificación de liberación inmediata, una disolución intravenosa, una suspensión o combinaciones de las mismas. La dosificación puede ser una forma de dosificación oral que es una forma de dosificación de liberación controlada. La forma de dosificación oral puede ser un comprimido o una capsuleta de forma ovalada. Los compuestos se pueden administrar, por ejemplo, por medio de las rutas oral o parenteral, incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, por las vías respiratorias (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). En una realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos se liberan en un sitio deseado, tal como el cerebro, por medio de inyección continua a través de una derivación.

30

En otra instancia, el compuesto se puede administrar parenteralmente, por ejemplo mediante administración intravenosa (IV). Las formulaciones para su administración comprenderán comúnmente una disolución del compuesto de Formula (I) disuelto en un portador farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se pueden mencionar el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden utilizar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido oleico. Estas disoluciones son estériles y generalmente están libres de materia no deseable. Estas formulaciones se pueden esterilizar por medio de técnicas de esterilización bien conocidas, convencionales. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para que se aproximen a condiciones fisiológicas tales como agentes para el ajuste del pH y reguladores, agentes para el ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración del compuesto de Formula (I) en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de líquido, las viscosidades, el peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo concreto de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución de 1,3-butanodiol.

En una instancia, un compuesto de Formula (I) se puede administrar por medio de su introducción en el sistema nervioso central del sujeto, por ejemplo, en el fluido cerebroespinal del sujeto. Las formulaciones para su administración comprenderán comúnmente una disolución del compuesto de Formula (I) disuelto en un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos, el compuesto de Formula (I) se introduce intratecalmente, por ejemplo, en un ventrículo cerebral, la zona lumbar, o la cisterna magna. En otro aspecto, el compuesto de Formula (I) se introduce intraocularmente, para poner en contacto de ese modo las células de los ganglios retinales.

Las formulaciones farmacéuticamente aceptables se pueden suspender fácilmente en vehículos acuosos e introducir a través de agujas hipodérmicas convencionales o utilizando bombas de infusión. Antes de su introducción, las formulaciones se pueden esterilizar, preferiblemente, con radiación gamma o esterilización con haces de electrones.

En una instancia, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula (I) puede ser administrada en un sujeto intratecalmente. Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "administración intratecal" incluya la liberación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula (I) directamente al fluido cerebroespinal de un sujeto, por medio de técnicas que incluyen inyección cerebroventricular a través de un trépano o punción cisternal o lumbar o similares (descritas por Lazorthes et al. en *Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143–192 y Omay et al., *Cancer Drug Delivery*, 1: 169–179, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia). Se pretende que el término "región lumbar" incluya la zona entre la tercera y cuarta vértebras lumbares (parte baja de la espalda). Se pretende que el término "cisterna magna" incluya la zona en la que finaliza el cráneo y comienza la columna vertebral en la parte de posterior de la cabeza. Se pretende que el término "ventrículo cerebral" incluya las cavidades del cerebro que son continuas con el canal central de la columna vertebral. La administración de un compuesto de Formula (I) a cualquiera de los sitios anteriormente mencionados se puede lograr por medio de inyección directa de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Formula (I) o por medio del uso de bombas de infusión. Para su inyección, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en disoluciones líquidas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma sólida y volver a disolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También están incluidas las formas liofilizadas. La inyección puede ser, por ejemplo, en forma de una inyección en embolada o infusión continua (por ejemplo, utilizando bombas de infusión) de la composición farmacéutica.

En una instancia, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula (I) puede ser administrada por medio de inyección cerebroventricular lateral al cerebro de un sujeto. La inyección se puede realizar, por ejemplo, a través de un orificio circular realizado en el cráneo del sujeto. En otra instancia, el agente terapéutico encapsulado puede ser administrado a través de una derivación insertada quirúrgicamente en el ventrículo cerebral de un sujeto. Por ejemplo, la inyección se puede realizar en los ventrículos laterales, que son más grandes, incluso aunque también se puede realizar la inyección en el tercer y cuarto ventrículos más pequeños.

En aún instancia, la composición farmacéutica puede ser administrada por medio de inyección en la cisterna magna, o la zona lumbar de un sujeto.

Para administración oral, los compuestos serán proporcionados generalmente en formas de dosificación unitarias tales como un comprimido, píldora, gragea, pastilla o cápsula; en forma de polvo o gránulos; o en forma de una solución, suspensión, líquido, gel, jarabe, pasta líquida, etc. acuosos adecuados para la ingestión por el paciente. Los comprimidos para uso oral pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes

- 5 edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si estuviera presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal.
- 10 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de una combinación de un compuesto de Fórmula (I) con un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos adecuados además de los mencionados previamente son cargas de carbohidrato o proteína que incluyen, pero no están limitadas a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o estabilizadores, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico, o una de sus sales, tal como alginato de sodio.
- 15 Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda en donde los ingredientes activos se mezclan con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 20 Los núcleos para grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden utilizar disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carboxipol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.
- 25 Para la administración transmucosal (por ejemplo, bucal, rectal, nasal, ocular, etc.), se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para penetrar la barrera. Tales penetrantes son conocidos generalmente en la técnica.
- 30 Las formulaciones para su administración rectal se pueden presentar en forma de supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para su administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del ingrediente activo portadores tales que se sabe que son apropiados en la técnica. Para su uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos serán proporcionados generalmente en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos apropiados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas pueden incluir agentes suspensoros tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para las suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.
- 35 Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a las temperaturas del recto y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 40 Los compuestos se pueden liberar transdérmicamente, por medio de una ruta tópica, formular en forma de barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos, o aerosoles.
- 45 Los compuestos también se pueden presentar en forma de formulaciones acuosas o de liposomas. Las suspensiones acuosas pueden contener un compuesto de Fórmula (I) mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente suspensor, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilen oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para la osmolaridad.
- 50
- 55 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo un compuesto de Fórmula (I) en un aceite a vegetal, tal como aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de

abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Para un ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93–102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes aromatizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, o un agente colorante.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también en forma de una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación o liberación transcutánea (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente), inyección intramuscular o un parche transdérmico. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con sustancias poliméricas o hidrófobas adecuadas (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también portadores o excipientes en fase sólida o de gel adecuados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen pero no están limitados a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

Para su administración mediante inhalación, los compuestos se liberan convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de los aerosoles presurizados la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos por ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En general una dosis adecuada se encontrará en el intervalo de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se presenta preferiblemente una vez al día, pero se puede administrar en forma de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Los compuestos se pueden administrar en forma del único agente activo, o combinado con otros agentes terapéuticos conocidos para que sean beneficiosos en el tratamiento de los trastornos neurológicos. En cualquier caso, el médico a cargo de la administración puede proporcionar un método de tratamiento que sea profiláctico o terapéutico mediante el ajuste de la cantidad y el momento de la administración del fármaco basándose en las observaciones de uno o más síntomas (por ejemplo, función motora o cognitiva medida por medio de escalas o evaluaciones clínicas convencionales) del trastorno que esté siendo tratado. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton Pa. Después de formular una composición farmacéutica en un portador aceptable, se puede colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de los compuestos de Fórmula (I), tal etiquetado podría incluir, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia y método de administración.

#### 45 Ejemplos biológicos

##### Métodos *In vivo*

Sujetos: Se utilizaron ratones C57BL/6J macho (Charles River; 20–25 g) para todos los ensayos excepto para la inhibición prepulso (PPI) en la que se utilizaron ratones DBA/2N macho (Charles River, 20–25 g). Para todos los estudios, los animales se alojaron en un número de cinco/jaula en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con alimento y agua disponibles ad libitum.

Respuesta de evitación condicionada: La prueba se realizó en cajas de evitación asequibles comercialmente (Kinder Scientific, Poway CA). Las cajas se dividieron en dos compartimentos separados por un arco. Cada lado de la cámara tenía un suelo de parrilla electrónica que estaba equipado para administrar choques a la pata y una luz en el techo. El entrenamiento consistió en emparejamientos repetidos de la luz (estímulo condicionado) seguido de un choque (estímulo no condicionado). Para cada prueba la luz se presentó durante 5 seg. seguido de un choque de 0,5 mA que podría terminar si el ratón cruzara la cámara o al cabo de 10 segundos. El intervalo entre pruebas se ajustó a 20 segundos. Cada sesión de entrenamiento y de ensayo consistió en un período de habituación de cuatro

minutos seguido de 30 pruebas. El número de evitaciones (el ratón cruzó al otro lado durante la presentación de la luz), escapes (el ratón cruzó al otro lado durante la presentación del choque) y fracasos (el ratón no cruzó durante el período de prueba completo) se registraron en un ordenador. Para la inclusión en el estudio un animal tenía que alcanzar un criterio de al menos 80% de evitaciones durante dos sesiones de ensayo consecutivas.

5 PPI: Los ratones se colocaron individualmente en las cámaras de ensayo (StartleMonitor, Kinder Scientific, Poway CA). A los animales se les proporcionó un período de aclimatación de cinco minutos a las cámaras de ensayo con el nivel de ruido de fondo ajustado a 65 decibelios (dB) que permaneció durante la sesión completa. Después de la  
10 aclimatación, se presentaron cuatro pruebas sucesivas de pulsos de 120 dB durante 40 mseg., sin embargo estas pruebas no se incluyeron en los análisis de datos. Los ratones se sometieron a continuación de cinco tipos diferentes de pruebas en orden aleatorio: pulso solo (120 dB durante 40 mseg.), sin estímulo y tres pruebas de prepulso diferente + pulso con el prepulso ajustado a 67, 69 o 74 dB durante 20 mseg. seguido 100 mseg. después de un pulso de 120 dB durante 40 mseg. Cada animal recibió 12 pruebas para cada condición para un total de 60 pruebas con un intervalo entre prueba promedio de 15 sec. El porcentaje de PPI se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $(1 - (\text{respuesta de sobresalto a prepulso} + \text{pulso}) / \text{respuesta de sobresalto a pulso solo}) \times 100$ .

15 Hiperactividad inducida por MK-801: Al cabo de una aclimatación de 30 min a la sala de ensayo, los ratones se colocaron individualmente en jaulas de ensayo durante un período de habituación de 30 min. Después de la habituación a las jaulas de ensayo, se registró la actividad del punto de partida durante 60 min. Los ratones se retiraron brevemente a continuación y se les administró el compuesto de ensayo y se volvieron a colocar  
20 inmediatamente en la jaula de ensayo. Cinco minutos antes del período de ensayo los ratones se volvieron a retirar brevemente de las jaulas de ensayo y se les administró MK-801 (0,3 mg/kg, i.p. en solución salina al 0,9%) y a continuación se volvieron a colocar inmediatamente en las jaulas de ensayo y se registró el nivel de actividad durante 1 hora. El nivel de actividad se midió como la distancia recorrida en centímetros (programa de seguimiento Ethovision, Noldus Inc. Wageningen, Netherlands).

25 Catalepsia: Los ratones se colocaron sobre una rejilla de malla de alambre colocada a un ángulo de 60 grados con sus cabezas hacia arriba y se registró la latencia para moverse o cambiar de postura. A los animales se les facilitaron tres pruebas por punto temporal con un corte de 30 seg. por prueba.

30 Análisis de los datos: Se utilizó un ANOVA de una vía o de dos vías para evaluar las diferencias totales entre los tratamientos y una prueba post-hoc de Tukey o una prueba t de Student para evaluar las diferencias entre los grupos de tratamiento para el ANOVA de una vía y se utilizó una prueba de Bonferroni para el ANOVA de dos vías. El criterio para la significación estadística se ajustó a  $p \leq 0,05$ .

Métodos *In vitro*

35 Actividad enzimática de hPDE10A1: Se incubaron muestras diluidas seriadamente de 50 µl de enzima PDE10A1 con 50 µl de [<sup>3</sup>H]-AMPc durante 20 minutos (a 37°C). Las reacciones se llevaron a cabo en placas de pozos profundos de 1 ml Greiner 96 Masterblock. La enzima se diluyó en Tris HCl 20 mM de pH 7,4 y el [<sup>3</sup>H]-AMPc se diluyó en  
40 MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tris-HCl 40 mM de pH 7,4. La reacción se terminó mediante la desnaturalización de la enzima PDE (a 70°C) después de lo cual el [<sup>3</sup>H]-5'-AMP se convirtió en [<sup>3</sup>H]-adenosina añadiendo 25 µl de nucleotidasa de veneno de serpiente e incubando durante 10 minutos (a 37°C). La adenosina, al ser neutra, se separó del AMPc o AMP cargados mediante la adición de 200 µl de resina Dowex. Las muestras se sacudieron durante 20 minutos, después se centrifugaron durante 3 minutos a 2.500 r.p.m. Se retiraron 50 µl de sobrenadante y se añadieron a 200 µl de MicroScint-20 en placas de color blanco (Greiner 96-well Optiplate) y se sacudieron durante 30 minutos antes de la lectura en Perkin Elmer TopCount Scintillación Counter.

45 Inhibición de la enzima hPDE10A1: Para verificar el perfil de inhibición se añadieron 11 µl de inhibidor diluido seriadamente a 50 µl de [<sup>3</sup>H]-AMPc y 50 µl de PDE10A1 humana diluida y el análisis se llevó a cabo como en el análisis de la actividad enzimática. Los datos se analizaron utilizando Prism software (GraphPad Inc). Los compuestos representativos de esta descripción se muestran en la tabla de más abajo. Un compuesto con el valor "A" tuvo un valor de CI<sub>50</sub> menor o igual a 10 nM. Un compuesto con el valor "B" tuvo un valor de CI<sub>50</sub> mayor de 10 nM y menor de 50 nM:

Nombre	Banda CI <sub>50</sub> hPDE10A1 IC50
4-(4-((3,5-dimetilpiridin-2-il)metoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran- 3(2H)-ona	A
4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran- 3(2H)-ona	A
4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetoxi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran- 3(2H)-ona	B

ES 2 554 788 T3

4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)metoksi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona	B
4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoksi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona	A
4-(3-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoksi)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzotrilo	A
4-(4-((3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoksi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona	A
5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoksi)fenil)furan-3(2H)-ona	A
4-(5,5-dimetil-3-(4-((5-metilpiridin-2-il)metoksi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il)benzotrilo	A
4-(4-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoksi)fenil)-5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilfuran-3(2H)-ona	A
5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((3-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoksi)fenil)furan-3(2H)-ona	B
5-(4-metoxifenil)-2,2-dimetil-4-(4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoksi)fenil)furan-3(2H)-ona	A

## Reivindicaciones

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetil-5-(piridin-4-il)furan-3(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC es uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste de enfermedad de Huntington, esquizofrenia y condiciones esquizo-afectivas, trastornos delirantes, psicosis inducidas por fármacos, pánico y trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de estrés postraumático, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos bipolares, trastornos de personalidad del tipo paranoide, trastornos de la personalidad del tipo esquizoide, psicosis inducida por alcohol, anfetaminas, fenciclidina, opioides alucinógenos u otras psicosis inducidas por fármacos, disquinesia o condiciones coreiformes que incluyen disquinesia inducidas por agonistas de la dopamina, terapias dopaminérgicas, psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, síntomas psicóticos asociados con otras enfermedades neurodegenerativas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, condiciones distónicas tales como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía de torsión, y la disquinesia tardía, trastornos del estado de ánimo incluyendo episodios depresivos mayores, depresión postapoplejía, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, demencia, incluyendo pero no limitado a la demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA, y demencia neurodegenerativa,
- 10 2. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el trastorno del SNC es uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno delirante, psicosis inducida por fármacos, trastorno de estrés postraumático, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, disquinesia, condición coreiforme, psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson, síntomas psicóticos asociados con la enfermedad de Alzheimer, trastorno del estado de ánimo, y demencia.
- 15 3. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del SNC es trastorno obsesivo compulsivo.
- 20 4. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del SNC es el trastorno de pánico.
- 25 5. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del SNC es trastorno de la personalidad del tipo paranoide.
- 30 6. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del SNC es trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.
- 35 7. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del SNC es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.
8. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno del estado de ánimo es episodios depresivos mayores, depresión postapoplejía, trastorno depresivo menor, o trastorno disfórico premenstrual.
9. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde la demencia es demencia por infarto múltiple, demencia relacionada con el SIDA, o demencia neurodegenerativa.