

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 794**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2012 PCT/IB2012/051348**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12131539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12713360 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2691393**

54 Título: **Piridinonas bicíclicas novedosas**

30 Prioridad:

31.03.2011 US 201161470076 P

15.02.2012 US 201261599022 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AM ENDE, CHRISTOPHER WILLIAM;
FISH, BENJAMIN ADAM;
GREEN, MICHAEL ERIC;
JOHNSON, DOUGLAS SCOTT;
MULLINS, PATRICK BRADLEY;
O'DONNELL, CHRISTOPHER JOHN;
PETTERSSON, MARTIN YOUNGJIN;
STIFF, CORY MICHAEL;
SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI;
TRAN, TUAN PHONG y
NAVARATNAM, THAYALAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 794 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

Piridinonas bicíclicas novedosas

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluyendo los seres humanos. La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en la modulación, en mamíferos, incluyendo los seres humanos, de la producción de péptidos A-beta que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide. Más en particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridinona bicíclicas útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down, en relación con la producción de péptidos A-beta.

Antecedentes de la invención

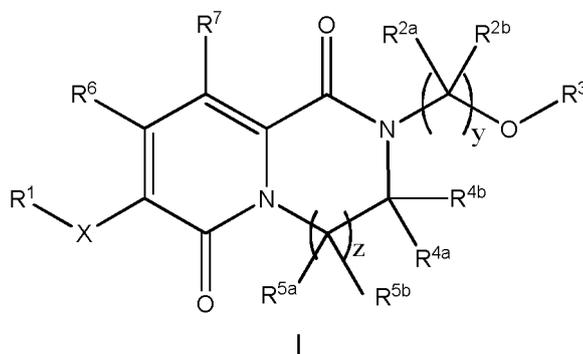
La demencia es resultado de una amplia diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más habituales que provocan demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA), la angiopatía amiloide cerebral (AAC) y enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan y col., *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1990, 92(4):305-310; Glenner y col., *J. Neurol. Sci.* 1989, 94:1-28). La EA afecta casi a la mitad de las personas de más de 85 de edad, la porción de población de los Estados Unidos que crece más rápidamente. Como tal, se espera que el número de pacientes con EA en los Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones a mediados del próximo siglo.

La presente invención se refiere a un grupo de moduladores de γ -secretasa que pueden penetrar el cerebro útiles como moduladores de γ -secretasa para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos que se relacionan con la producción de péptidos A-beta, tales como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down (véase *Ann. Rep. Med. Chem.* 2007, Olsen y col., 42:27-47).

Ya se conocen ciertos moduladores de secretasa gamma, por ejemplo los que se desvelan en los documentos WO 2010/094647, WO 2009/073779 o US 2007/197581.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en la que:

X es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene 1-3 heteroátomos;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno a tres grupos fluoro, ciano, -CF₃, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R^{2a} y R^{2b} cada vez que aparecen son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, ciano, -CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, bicicloalquilo (C₄₋₁₀), alquenilo C₂₋₆, alquilideno C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; en los que dichos alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, alquenilo, alquilideno o alquinilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con ciano, alquilo C₁₋₃ o uno a tres fluoro; o R^{2a} y R^{2b} juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R⁸;

R³ es -(C(R¹¹))₂- (arilo C₆₋₁₀) o -(C(R¹¹))₂- (heteroarilo de 5 a 14 miembros); en el que dichos restos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a cinco R¹⁰;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano o fluoro; o R^{4a} y R^{4b} juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano, fluoro o alquilo C₁₋₆;

R^{5a} y R^{5b} cada vez que aparecen son cada uno independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano o fluoro; o R^{5a} y R^{5b} juntos con el carbono

al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres $-\text{CF}_3$, ciano, fluoro o alquilo C_{1-6} ;

R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, $-\text{CF}_3$, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} u $-\text{OR}^9$; a condición de que R^6 y R^7 no pueden ser ambos $-\text{OH}$;

5 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{3-6} o alquino C_{3-6} ; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alqueno o alquino pueden estar opcional e independientemente sustituidos con ciano o uno a tres fluoro;

10 cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, $-\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (bicicloalquilo (C_{4-10})), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (arilo C_{6-10}), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - OR^{12} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{SF}_5$ o $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno a tres R^{14} ;

15 cada R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-4} , fluoro, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o $-\text{OR}^{12}$; en el que dichos restos alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres fluoro o ciano;

20 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CF}_3$, $-(\text{C}(\text{R}^{14})_2)_n$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(\text{C}(\text{R}^{14})_2)_n$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{14})_2)_n$ - (arilo C_{6-10}) o $-(\text{C}(\text{R}^{14})_2)_n$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros); en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R^{16} ;

25 cada R^{13} es independientemente alquilo C_{1-6} , $-(\text{C}(\text{R}^{16})_2)_p$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(\text{C}(\text{R}^{16})_2)_p$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{16})_2)_p$ - (arilo C_{6-10}) o $-(\text{C}(\text{R}^{16})_2)_p$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros); en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R^{16} ;

30 cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, ciano, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OR}^9$ o $-\text{OCF}_3$;

35 R^{16} es independientemente hidrógeno, $-\text{CF}_3$, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{OR}^9$; en el que dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres R^{17} ;

40 R^{17} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, ciano, fluoro, alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ; en el que dichos restos alqueno o alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres hidrógeno, fluoro o alquilo C_{1-6} ; y

30 cada t, m, n o p es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

z es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 y 4

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 En una realización, X es imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o piridilo. En una realización preferida, X es imidazolilo.

En otra realización, R^1 es alquilo C_{1-6} . En una realización preferida, R^1 es metilo, y es dos o tres y z es 1.

40 En una realización, R^3 es arilo o heteroarilo. En una realización preferida, R^3 es fenilo, naftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, quinolina, isoquinolina, pirazol, benzo[b]furano, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2-bencisotiazol, 1,3-benzotiazol, benzofuro[3,2-c]piridina, piridina, carbazol, benzo[d]isoxazol, benzociclobutano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzo[b,d]tiofeno, dibenzo[b,d]furano o cinolina.

45 En una realización, R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, $-\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , bicicloalquilo (C_{4-10}), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (arilo C_{6-10}), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(\text{C}(\text{R}^{11})_2)_m$ - OR^{12} o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$; en el que los restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con uno a tres R^{14} . En una realización preferida, R^{10} es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, bicicloalquilo, hidroxilo, metoxi, pirazol, isotiazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, isoxazol, oxazol, piridina, piperidina, benzofurano, benzo[d][1,3]dioxol, tetrahidropirano o fenilo; en el que dichos restos alquilo C_{1-6} , bicicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R^{14} .

50 En una realización preferida, R^3 es fenilo, naftaleno, 2,3-dihidro-1H-indeno, quinolina, isoquinolina, pirazol, benzo[b]furano, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2-bencisotiazol, 1,3-benzotiazol, benzofuro[3,2-c]piridina, piridina, carbazol, benzo[d]isoxazol, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzo[b,d]tiofeno, dibenzo[b,d]furano, benzociclobutano o cinolina;

R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

55 R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cloro, bromo o fluoro, CF_3 , $-\text{CHF}_2$ o $-\text{OR}^9$;

y R^{17} es independientemente hidrógeno o $-\text{CF}_3$ o fenilo; en el que dichos restos fenilo y alquilo C_{1-6} pueden estar independientemente sustituidos con uno a tres hidrógeno o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención también se refiere a cada uno de los compuestos individuales que se describen como Ejemplos 1-116 en la sección de Ejemplos de la presente solicitud, (incluyendo las bases libres o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto preferido seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
10 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{2-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il]oxi}etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-{2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
15 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{[2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il]oxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato;
7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-{2-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
20 2-{2-[2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-((2*S*)-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
25 2-{2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-{2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona; y
2-{2-[2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-4-clorofenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central identificadas por tener una actividad secretasa gamma potenciada, tales como Niemann Pick de tipo C; trastornos neurológicos (tal como la migraña; la epilepsia; la enfermedad de Alzheimer; la enfermedad de Parkinson; la lesión cerebral; el ictus; las enfermedades cerebrovasculares (incluyendo la arterioesclerosis cerebral, la angiopatía amiloide cerebral, la hemorragia cerebral hereditaria y la hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo la amnesia, la demencia senil, la demencia asociada al VIH, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular, la demencia relacionada con fármacos, la discinesia tardía, la mioclonía, la distonía, el delirio, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la enfermedad por VIH, el síndrome de Gilles de la Tourette, la epilepsia, los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular o la debilidad incluyendo los temblores y el deterioro cognitivo leve); deficiencia mental (incluyendo la espasticidad, el síndrome de Down y el síndrome de X frágil), trastornos del sueño (incluyendo la hipersomnia, el trastorno del sueño y del ritmo circadiano, el insomnio, la parasomnia y la privación del sueño) y trastornos psiquiátricos (tal como la ansiedad (incluyendo el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático, la agorafobia y el trastorno obsesivo compulsivo); trastorno facticio (incluyendo la manía aguda alucinatoria); trastornos del control de impulsos (incluyendo el juego compulsivo y el trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, la manía, el estado afectivo mixto, la depresión mayor, la depresión crónica, la depresión estacional, la depresión psicótica, la depresión estacional, el síndrome premenstrual (SPM), el trastorno disfórico premenstrual (TDP) y la depresión posparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (incluyendo la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme y el trastorno delirante); drogodependencia (incluyendo la dependencia de narcóticos, el alcoholismo, la dependencia a anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia a la nicotina y el síndrome de abstinencia de fármacos); trastornos de la alimentación (incluyendo la anorexia, la bulimia, el trastorno de ingesta compulsiva, la hiperfagia, la obesidad, los trastornos alimentarios compulsivos y la pagofagia); trastornos de disfunción sexual, incontinencia urinaria; trastornos de daño neuronal (incluyendo el daño ocular, la retinopatía o la degeneración macular del ojo, los acúfenos, la deficiencia y la pérdida auditiva y el edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el trastorno de la conducta y el autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano.

Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles para mejorar la memoria (tanto a corto plazo como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje.

La revisión del texto de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos que se describen en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos de los trastornos que se describen en el presente documento, incluyendo los que se describen en el DMS-IV y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con los progresos científicos médicos.

Las afecciones o enfermedades preferidas que se tratan son trastornos neurológicos (tales como la migraña, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson; el Niemann-Pick de tipo C, la lesión cerebral, el ictus, la enfermedad vascular cerebral, el trastorno cognitivo, el trastorno del sueño) o trastornos psiquiátricos (tales como la ansiedad, el trastorno facticio; el trastorno de control de impulsos; el trastorno del humor, el trastorno psicomotor; el trastorno psicótico; la drogodependencia; los trastornos de la alimentación; y el trastorno psiquiátrico pediátrico).

En el presente documento también se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos que se describen en el presente documento y un vehículo, medio de soporte o excipiente farmacéuticamente aceptables.

También se desvela el uso de una combinación de un compuesto modulador de γ -secretasa como se proporciona en la Fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, pueden administrarse secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una sola forma de dosificación. En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso en combinación con los compuestos de Fórmula I, dependiendo la enfermedad, el trastorno o la afección que se trata. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINA), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcarium, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquina, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON) y INM-176;

(ii) amiloide- β (o fragmentos del mismo), tal como A β ₁₋₁₅ conjugado con epítipo de unión pan HLA DR (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106 y V-950;

(iii) anticuerpos frente al amiloide β (o fragmentos del mismo), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091 y los desvelados en las Publicaciones de Patente Internacional N.º WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las Publicaciones de Patente de los EE.UU. N.º US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europea N.º EP0994728 y 1257584, y en la Patente de los EE.UU. N.º 5.750.349;

(iv) agentes de disminución o inhibición de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, la acumulación y la fibrilización de amiloide) tales como dimebón, davunetida, eprodisato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapso, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrina, bisnorcimserina (también conocido como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su enantiómero R tarenflurbilo (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco de sodio (VOLTAREN), diclofenaco de potasio, sulindaco (CLINORIL), sulfuro de sulindaco, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno de sodio (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradante de insulina (también conocido como insulsina), extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilisina (también conocido como endopeptidasa neutra (EPN)), scilo-inositol (también conocido como scilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamorén, inhibidores de BACE tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de Gamma Secretasa tales como ELND-007; e inhibidores del RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech) y los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 7.285.293, incluyendo PTI-777;

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, tal como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinilo (PROVIGIL), adrafinil y armodafinil (NUVIGIL);

- (vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta bloqueantes), como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propranolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORGARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);
- (vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LOTREVE, OXITROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);
- (viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL) fenitoína de sodio (PHENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex de sodio (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato de sodio (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel y primidona (MYSOLINE);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteón, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN) y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);
- (x) bloqueantes de canales de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipino (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipino (PLENDIL), nicardipino (CARDENE), nifedipino (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto parental nimodipino (NIMOTOP), nisoldipino (SULAR), nitrendipino, lacidipino (LACIPIL, MOTENS), lercanidipino (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamilo (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadin;
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona;
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central, tales como atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencanfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexametilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del SNC, por ejemplo ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXIN), lisdexanfetamina (VYVANSE) y benzfetamina (DIDREX),
- (xiii) corticoesteroides, tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato de prednisolona de sodio (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL) y succinato de metilprednisolona de sodio (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas de receptores de dopamina, tales como la apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopan (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), tergurida espergolida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotán;
- (xv) antagonistas de receptores de dopamina, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, risperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIUM) L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566 y metoclopramida (REGLAN);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina, tales como bupropión, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también conocido como GBR-12909) y su éster de decanoato de DBL-583 y amineptina,
- (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-amino-butiárico (GABA), tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofén, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;
- (xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifán, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, etilamida del ácido trans-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano carboxílico (PF-3654746 y los desvelados en las Publicaciones de Patente de los EE.UU. N.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; las Publicaciones de Patente Internacional N.º WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y la Patente de los EE.UU. N.º 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatirámero (también conocido como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido sintético de proteína básica de mielina), fumarato de dimetilo, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y

SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSABRI);

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato (Trexall, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato de mofetilo (CELLCEPT), micofenolato de sodio (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL) y 4-benciloxi-5-((5-undecil-2H-pirrol-2-iliden)metil)-2,2'-bi-1H-pirrol (también conocido como PNU-156804);

(xxi) interferones, incluyendo el interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) y el interferón beta-1b (BETASERON BETAFERON);

(xxii) levodopa (o su éster de metilo o etilo), sola o en combinación con un inhibidor de DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR®), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o *m*-hidroxibencilhidrazina);

(xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxán, dextrometorfano, dextrofrano, traxoprodilo, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos Lilly), metadona, (DOLOFINA), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocido como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel y remacimida;

(xxiv) inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-doprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), bexloxtatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocido como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) agonistas de receptores muscarínicos (en particular del subtipo M1), tales como cevimeлина, levetiracetam, cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencenosulfonato de furtretonio, *p*-toluenosulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliase, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, oxima de viluzol 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3ona, desmoteplasa, anantibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, ispronocilina, bis(4- β -D-glucopiranosiloxibencil)-2- β -D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilorhina B o DHB), formobactina, xaliprodeno (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufentón (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACTION), citicolina (también conocido como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y MSC-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- β -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5' fosfato (también conocido como MC-1), microplasma, S-18986, piclozotán, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamilglicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADFN-14 (Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU.), estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research) y zonampanel;

(xxvii) agonistas del receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropión, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también conocido como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos de Targacept) y RJR-2403;

(xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropión (WELLBUTRIN) y radaxafina;

(xxix) inhibidores de fosfodiesterasas (PDE), incluyendo (a) inhibidores de la PDE1 (por ejemplo vinpocetina (CERACTIN, CAVINTON, INTELECTOL) y los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 6.235.742, (b) inhibidores de la PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550 y los descritos en la Patente de los EE.UU. N.º 6.174.884), (c) inhibidores de la PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, parogrelilo y pimobendán), (d) inhibidores de la PDE4 (por ejemplo apremilast, ibudilastroflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimilast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocido como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818 o mesembrina) y e) inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafilo (CIALIS), vardenafilo (LEVITRA, VIVANZA), udenafilo, avanafilo, piperidamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafilo, mirodenafilo, DA 8159 y los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083 y WO2007/122466), (f) inhibidores de la PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691

(Bayer AG) y los desvelados en la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y el documento USSN 12/118.062 (presentado el 9 de mayo de 2008)) y (g) inhibidores de la PDE10 tales como 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)fenoximetil]quinolina (PF-2545920) y SCH-1518291;

(xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquine, hidroxiclороquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxi) inhibidores de la β -secretasa, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, tartrato de (+)-fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N²-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocida como E64d) y CA074Me;

(xxxii) inhibidores y moduladores de γ -secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), documento WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1(S)-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida;

(xxxiii) antagonistas de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, lecozotán;

(xxxiv) agonistas de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2C}), tales como vabicaserina y zicronapina;

(xxxv) agonistas de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (también conocido como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetine (CYMBALTA), femoxetine (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetine (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnaciprán (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;

(xxxviii) factores tróficos, tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) inhibidores del transportador de glicina-1 tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600 y ORG-26041;

(xl) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327 y N-((3S,4S)-4-(4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi)tetrahydrofurano-3-il)propano-2-sulfonamida;

y similares.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas que describen la invención.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno) que contiene de uno a veinte átomos de carbono; en una realización de uno a doce átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un resto hidrocarbilo (es decir, alquilo, cicloalquilo, etc.) se indica mediante el prefijo "C_{x-y}" en la que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alqueno" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, es un alqueno de tamaño medio que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alqueno C₂₋₆" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitados a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares; opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados como se han definido anteriormente tales como fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo (C₁-C₆). Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno C₂₋₆, el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen) o cualquier

mezcla de los mismos.

"Alquilideno" se refiere a un grupo divalente formado a partir de un alcano mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono, las valencias libres del cual son parte de un doble enlace.

5 "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferentemente, es un alquinilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquinilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para significar un radical alquinilo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término "cicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C₆-C₁₀ o a un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo cicloalquilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando un grupo cicloalquilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C₆-C₁₀ o el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, condensados, pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o =O.

20 Un cicloalquilo puede ser un único anillo, cual normalmente contiene de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, 2 o 3 anillos pueden estar condensados entre sí, tales como biciclodecanelo y decalinilo. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas de bicicloalquilo unidos tales como, pero no limitados a, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[1.1.1]pentano.

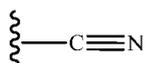
25 El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. A modo de ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo" también incluye sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno que están condensados a un anillo carbocíclico C₄₋₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo arilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo carbocíclico C₄₋₁₀ o el anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, condensados, pueden estar opcionalmente sustituidos con halógenos, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o =O.

30 Los ejemplos de grupos arilo incluyen, en consecuencia, fenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantreno, benzonafteno (también conocido como "fenalenilo") y fluorenilo.

El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente hidrógeno y puede estar representado como -H.

40 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa en combinación con otro u otros términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al que están unidos uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa -CN, que también puede estar representado



45 El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede estar representado como -F), cloro (que puede estar representado como -Cl), bromo (que puede estar representado como -Br) o yodo (que puede estar representado como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

50 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 4 a 14 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa que el sustituyente es un único anillo con 4 a 10 miembros en total. Un heterocicloalquilo, como alternativa, puede comprender 2 o 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo

(es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o el sustituyente pueden estar unidos al al menos un heteroátomo o pueden estar unidos a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo" también incluye sustituyentes que están condensados a un anillo aromático C₆-C₁₀ o a un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo heterocicloalquilo condensado como sustituyente está unido a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando un grupo heterocicloalquilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático C₆-C₁₀ o el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, condensados, pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆ o =O.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo en la que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose el resto de los átomos del anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un único anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y sustituyentes de anillo condensado de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al al menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo *N*-óxido de piridina.

En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) está indicado por el prefijo "de X a Y miembros", en el que X es el número mínimo e Y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

Los ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de un solo anillo incluyen, pero se limitan a furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo") o 1,3,4-oxadiazolilo), piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (también conocido como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo") o pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo *s*-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), *as*-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo) y *v*-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Los ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de 2 anillos condensados incluyen pero no se limitan a indolizínilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]piridinilo, pirido[3,2-*b*]piridinilo o pirido[4,3-*b*]piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, isoindazolilo, benzazínilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzodiazínilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, bencisoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos o heterocicloalquilos de 3 anillos condensados incluyen, pero no se limitan a 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-*h*]indol, 4,5,6,7-tetrahidro[4,5,1-*jk*][1]benzacepina y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen, pero no se limitan a heteroarilos benzocondensados tales como indolilo, isoindolilo (también conocido como "isobenzazolilo" o "pseudoisoindolilo"), indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzazininilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazininilo") o isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazininilo")), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazininilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazininilo") o quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazininilo")), benzopirranilo (incluyendo "cromanilo" o "iso-cromanilo"), benzotiopirranilo (también conocido como "tiocromanilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "bencisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo" o "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo" o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término "heteroarilo" también incluye sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que se condensan a un anillo carbocíclico C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o uno C₆, o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene un grupo heteroarilo condensado de este tipo como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando un grupo heteroarilo condensado de este tipo está sustituido con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico C₄-C₁₀ o el anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, condensados, pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o =O.

Los ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen pero no se limitan a: 3-1*H*-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo *N*-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridina, benzotianilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3*H*-in-dolilo, quinolizininilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no pertenecen a esta definición.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente que no es hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente que no es hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Como ilustración, el monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente fluoro y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes fluoro. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar ya sea (1) sin sustituir o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida en la que haya alguno) pueden estar reemplazados, por separado y/o juntos, por un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si un átomo de nitrógeno de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los átomos de hidrógeno en el nitrógeno (en la medida en la que haya alguno) pueden estar reemplazados cada uno por un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Un sustituyente de ejemplo puede representarse como -NR'R", en el que R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que dicho resto heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al

que están unidos, puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en de 4 a 10 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, azetidino, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

La presente memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de forma intercambiable.

- 5 Si un grupo de sustituyentes se describe colectivamente como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

10 Si un sustituyente se describe como que está sustituido opcionalmente con hasta un número particular de sustituyentes que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar ya sea (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número en particular de sustituyentes que no son hidrógeno o hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta solamente tantos sustituyentes que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Como ilustración, el tetrazolilo (que tiene solamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente que no es hidrógeno. Como ilustración adicional, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes que no son hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes que no son hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno de amino estará opcionalmente sustituido con hasta solamente 1 sustituyente que no es hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno secundario.

25 Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples restos solo se aplica al primer resto. Como ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por tanto, un prefijo C_{1-6} en C_{1-6} -alquilcicloalquilo significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C_{1-6} no describe el resto cicloalquilo. Como ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que *solo* el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógeno. Si la sustitución de halógeno *solo* se produce en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución de halógeno se produce tanto en el resto alquilo y el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

30 Si los sustituyentes se describen como que están "seleccionados independientemente" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del o los otros. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro u otros sustituyentes.

35 Se entiende que las descripciones de un sustituyente cualquiera, tal como R^1 , puede combinarse con las descripciones de otros sustituyentes, tales como R^2 , de manera que todas y cada combinación del primer sustituyente y el segundo sustituyente se proporciona en el presente documento igual que si cada combinación se enumerara específica e individualmente. Por ejemplo, en una variación, R^1 se toma junto con R^2 para proporcionar una realización en la que R^1 es metilo y R^2 es halógeno.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "Fórmula I" puede denominarse en lo sucesivo en el presente documento un "compuesto o compuestos de la invención". Dichas expresiones también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, estereoisómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, y polimorfos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas sin solvatar y solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están estrechamente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. 45 En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

50 Los compuestos de fórmula I pueden existir como clatratos u otros complejos. Están incluidos dentro del ámbito de la invención los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al contrario que los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o sin ionizar. Para una revisión de dichos complejos, véase *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975).

55 Los compuestos de Fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I puede representarse en el presente documento usando una línea continua (-----), una cuña continua (▲) o una cuña discontinua (.....|||). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en el átomo de carbono. El uso de una cuña ya sea continua o discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que solo

- se pretende incluir el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que se pretende incluir todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tiene por objeto indicar que una está presente mezcla de diastereómeros.
- Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición ácidos o de adición de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.
- Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos diferentes tipos. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referenciado anteriormente en el que una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o el conglomerado racémicos en los que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares comprendiendo cada una un único enantiómero.
- La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula I anterior, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentran habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Ciertos compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de sustrato y/o fármacos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y los de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la semivida *in vivo* o los menores requisitos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente en general pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.
- Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, puede ser ventajosa una sal del compuesto debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como la estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también puede utilizarse una sal de un compuesto como una ayuda en el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.
- Cuando una sal tiene por objeto administrarse a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, que se use en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto original. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales atóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención cuando sea posible incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen pero no se limitan a clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.
- Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, *p*-

5 hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algínico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

10 Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de base se forman a partir de bases que forman sales atóxicas, incluyendo las sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y sales de zinc.

15 Las sales orgánicas pueden hacerse a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

20 En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

25 Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridas para tratar el progreso de la afección médica se determinan fácilmente por un experto habitual en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las artes medicinales. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

30 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se acaba de definir "tratar". El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

Descripción detallada de la invención

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual por la cuales el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

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

45 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o las mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído.

50 La pauta posológica para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, la pauta posológica puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis únicas o divididas) es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener dichas

cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (normalmente no más de 4 veces). Las dosis múltiples por día normalmente pueden usarse para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

5 Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento normalmente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o en otra realización, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

10 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares y abarcan mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa de desarrollo.

15 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse como el compuesto en sí. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental.

20 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05 % al 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede acoplarse con polímeros adecuados como vehículos de fármacos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones activos, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

30 La administración oral de una forma de dosificación sólida puede, por ejemplo, estar presente en unidades individuales, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

35 En otra realización, la administración oral puede estar en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica (es decir, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

40 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, humectantes y/o suspensores adecuados.

45 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, la administración intraocular o la administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se realizará usando un parche de tipo de depósito y de membrana porosa o de una diversidad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos tópicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999).

5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural de puede estar en forma de gotas de una suspensión o una solución micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteroliposacárido, por ejemplo, goma gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden entregarse por iontoforesis.

10 Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se entregan convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que se aprieta o se bombea por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

15 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

20 También pueden usarse otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como los procedimientos de formulación y de administración eficaces. Las consideraciones anteriores respecto a los procedimientos de formulación y de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, Nueva York, 1980; y Kibbe y col., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías. El compuesto o los compuestos de la presente invención y otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico de ejemplo puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor metabotrópico de glutamato.

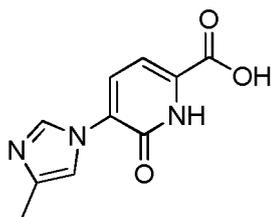
30 La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea, concurrente o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de la administración o mediante la administración de los compuestos en el mismo punto temporal pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes vías de administración.

35 Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

40 La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para realizar los procedimientos de la presente invención.

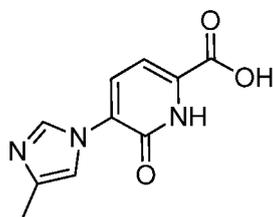
45 En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

50 En otra forma de realización, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II es útil para preparar los compuestos de la invención.

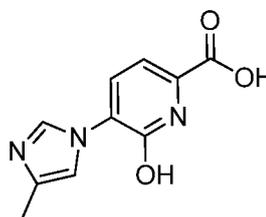


II

- Los compuestos de Fórmula II pueden presentar el fenómeno de tautomería. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula II pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma de piridona, IIa y la forma de hidroxipiridina, IIb. Todas estas formas tautoméricas se incluyen dentro del ámbito de los compuestos de Fórmula II.
- 5 Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, por lo general predomina un tautómero. Aunque pueda describirse un solo tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula II y las sales del mismo. Los ejemplos de tautómeros se describen mediante los compuestos de Fórmula IIa y IIb.

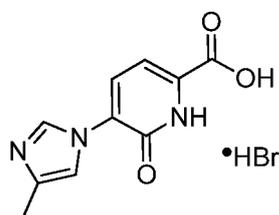


IIa

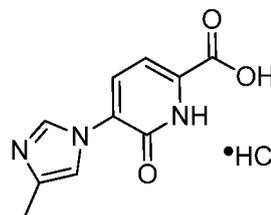


IIb

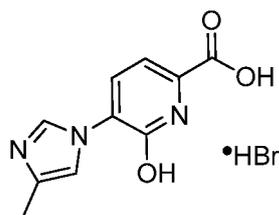
- 10 Los ejemplos de las formas de sal de los tautómeros se describen mediante los compuestos de Fórmula IIai, IIaii, IIbi, IIbii.



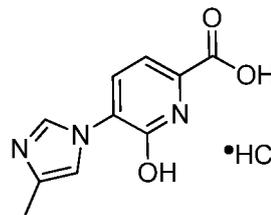
IIai



IIaii



IIbi



IIbii

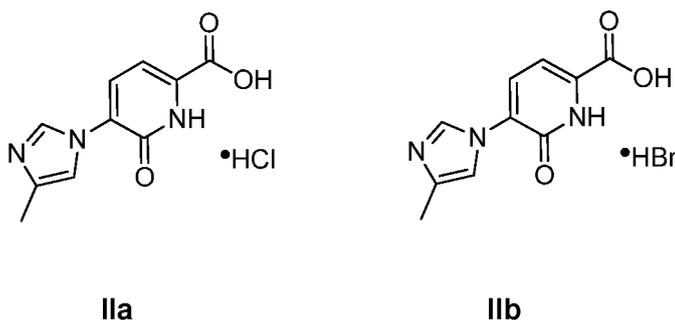
- 15 Cuando los intermedios utilizados para sintetizar compuestos de la presente invención incorporan un centro básico, sus sales de adición de ácido adecuadas pueden emplearse en las vías de síntesis. Dichas sales de adición adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, yodhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, nítrico, carbónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico, fumárico, láctico, maleico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos
- 20 adecuados generalmente incluyen, pero no se limitan a, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, lactato, maleato, fumarato, benzoato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, adipato, butirato, canforato,

ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, 3-fenilpropionato, pivalato y undecanoato.

Además, cuando los intermedios utilizados para preparar compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas de los mismos pueden emplearse para la síntesis. Dichas sales incluyen sales de metales alcalinos, es decir, sales de litio, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como aminas o cationes de amonio cuaternario. Las sales orgánicas de dichos intermedios ácidos pueden hacerse a partir de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como metilamina, dietilamina, etilendiamina o trimetilamina. Las aminas cuaternarias pueden prepararse mediante la reacción de aminas terciarias con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1-C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los ejemplos de dichas formas de sal intermedias del compuesto de Fórmula II se representan a continuación:

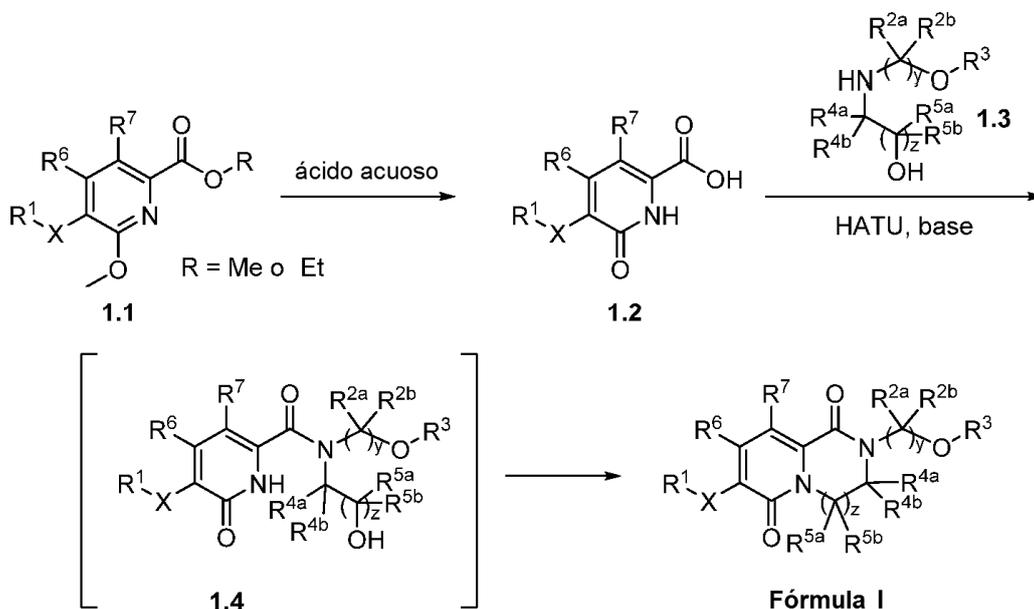


Los compuestos de Fórmulas I y II pueden prepararse mediante los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos habituales en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos habituales conocidos en la técnica (tales como los procedimientos que se describen en libros de referencia convencionales tales como el *COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS*, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación.

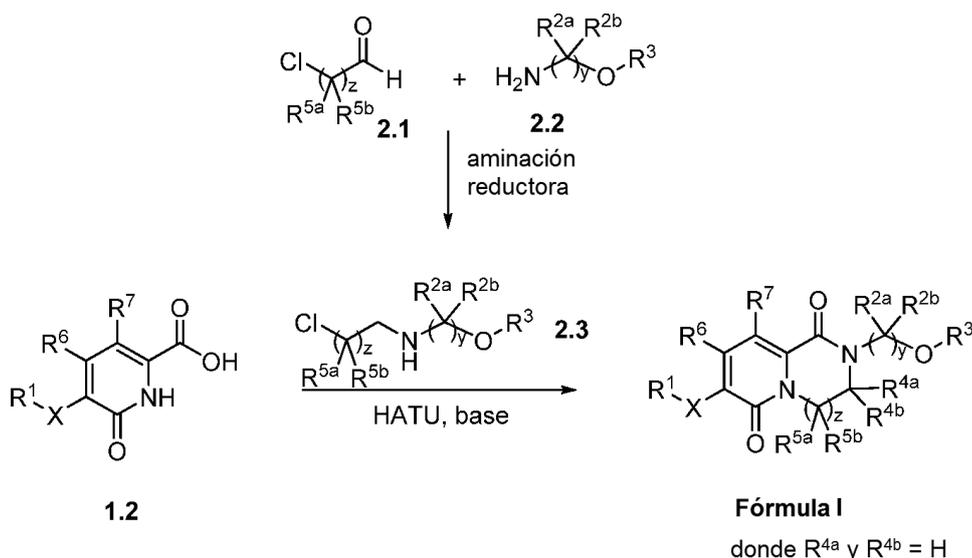
Durante cualquiera de las siguientes secuencias de síntesis, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción que se analizan a continuación en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico de experiencia habitual.

Se entenderá por un experto en la materia que los diversos símbolos, superíndices y subíndices utilizados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por comodidad de la representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas, y no se pretende que correspondan necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No han de limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

Esquema 1

5 El Esquema 1 ilustra un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I. Un compuesto de Fórmula 1.1 se calentó en presencia de un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico para proporcionar el ácido de piridinona correspondiente de la Fórmula 1.2. El intermedio de fórmula 1.2 se sometió a un acoplamiento de amida y a una reacción de ciclación *in situ* con amino alcohol de Fórmula 1.3 usando un reactivo de acoplamiento tal como HATU [hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio]. La reacción se realizó en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina y en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida.

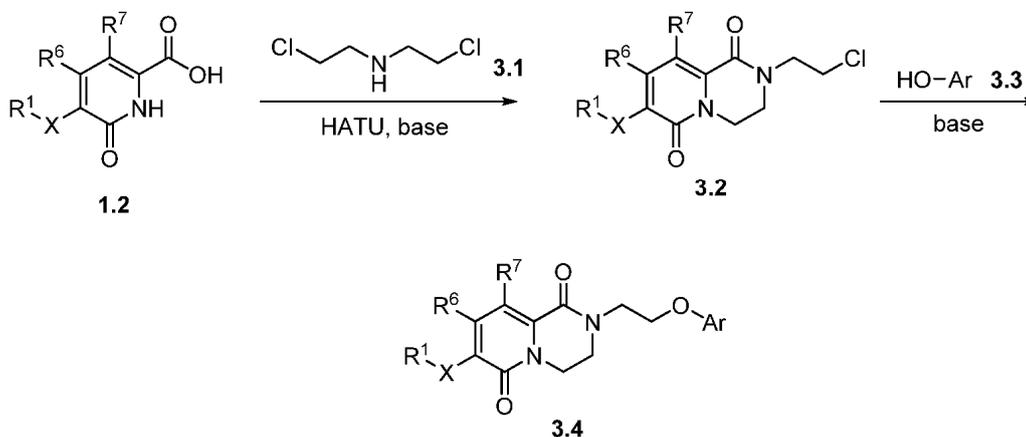
Esquema 2

10 El Esquema 2 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I. Este procedimiento comenzó con la aminación reductora de cloroaldehído (2.1) y una amina de Fórmula 2.2 usando uno de muchos protocolos de aminación reductora conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, esta reacción puede realizarse usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como metanol. Después de la purificación, la cloroetilamina resultante 2.3 puede aislarse y almacenarse como su sal de HCl. Después, el compuesto final de Fórmula I puede prepararse por tratamiento de una mezcla de cloroalquilamina 2.3, ácido 1.2 y una base tal como diisopropiletilamina con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal

15

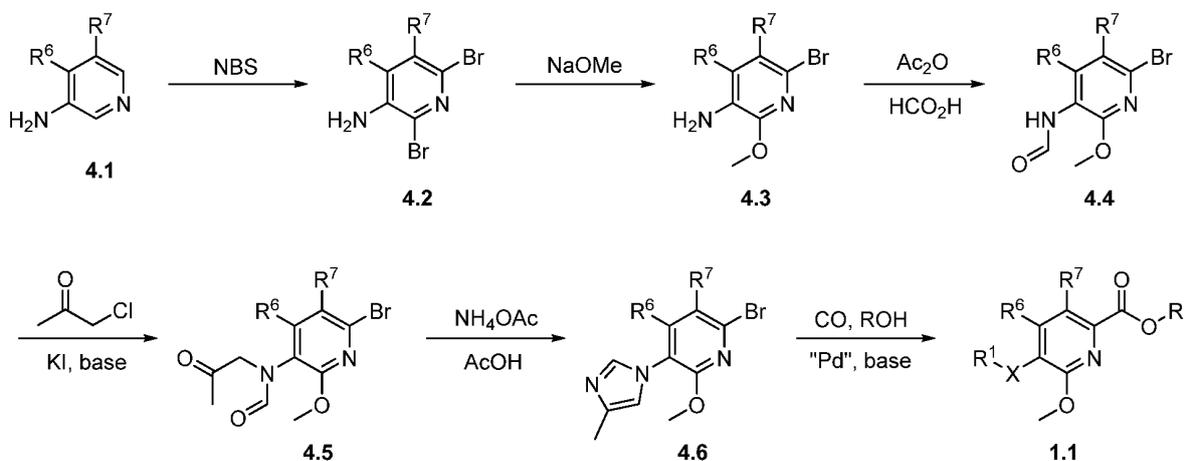
como BOP-Cl [cloruro de (bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico], T3P [anhídrido propilfosfónico] o HATU (preferentemente HATU) en un disolvente tal como diclorometano.

Esquema 3



5 El Esquema 3 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 3.4. Un ácido de Fórmula 1.2 se trató con bis(2-cloroetil)amina (3.1), una base tal como K_2CO_3 y un reactivo de acoplamiento de amida tal como HATU en un disolvente adecuado tal como DMF. El intermedio resultante de Fórmula 3.2 después se acopló a un compuesto de Fórmula 3.3 mediante calentamiento en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como DMF o DMSO para proporcionar el compuesto final de Fórmula 3.4.

Esquema 4



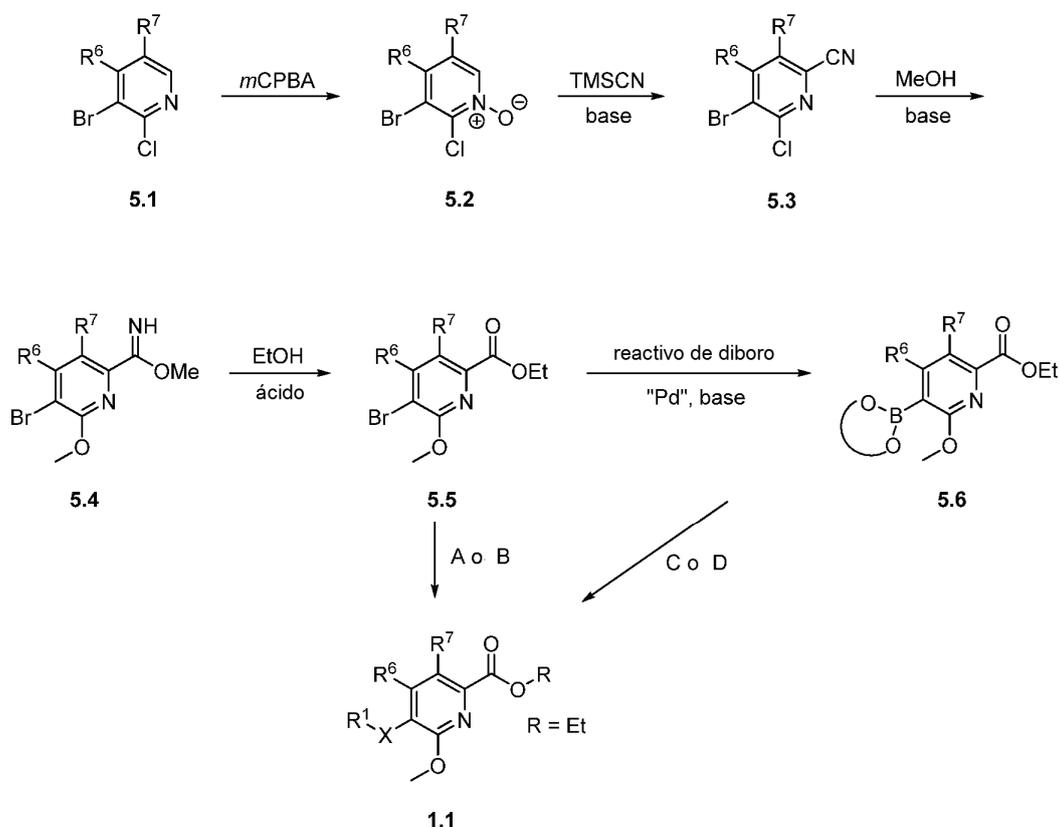
donde $R^1-X = 4$ -metilimidazol

10 El Esquema 4 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1.1 en la que $R^1-X = 4$ -metilimidazol. Un compuesto de 3-aminopiridina de Fórmula 4.1 se bromó usando N-bromosuccinimida en un disolvente tal como una mezcla de DMSO y agua. El compuesto intermedio resultante de Fórmula 4.2 se calentó después con metóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano para proporcionar un compuesto de Fórmula 4.3. El intermedio de Fórmula 4.3 se trató después con una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico para proporcionar una formamida de Fórmula 4.4, que se alquiló con cloroacetona en presencia de yoduro de potasio y una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como DMF. El intermedio resultante de Fórmula 4.5 se calentó después en presencia de NH_4OAc en ácido acético para proporcionar el derivado de imidazol 4.6. Por último, el compuesto de Fórmula 1.1 puede prepararse sometiendo el intermedio de Fórmula 4.6 a una reacción de carbonilación. Esta transformación puede realizarse calentando una solución de 4.6 y una base tal como trietilamina en un alcohol disolvente adecuado, tal como metanol en una atmósfera de CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ [complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)].

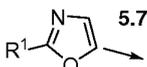
15

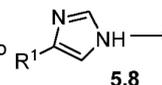
20

Esquema 5



A) Acoplamiento de Suzuki: $\text{R}^1\text{X-B(OH)}_2$, "Pd", base

B) Activación de CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros tales como 

C) Acoplamiento de Chan-Lam: CuO_2 o Cu(OAc)_2 , heteroarilos de 5 miembros tales como 

D) Acoplamiento de Suzuki: $\text{R}^1\text{X-Br}$, "Pd", base

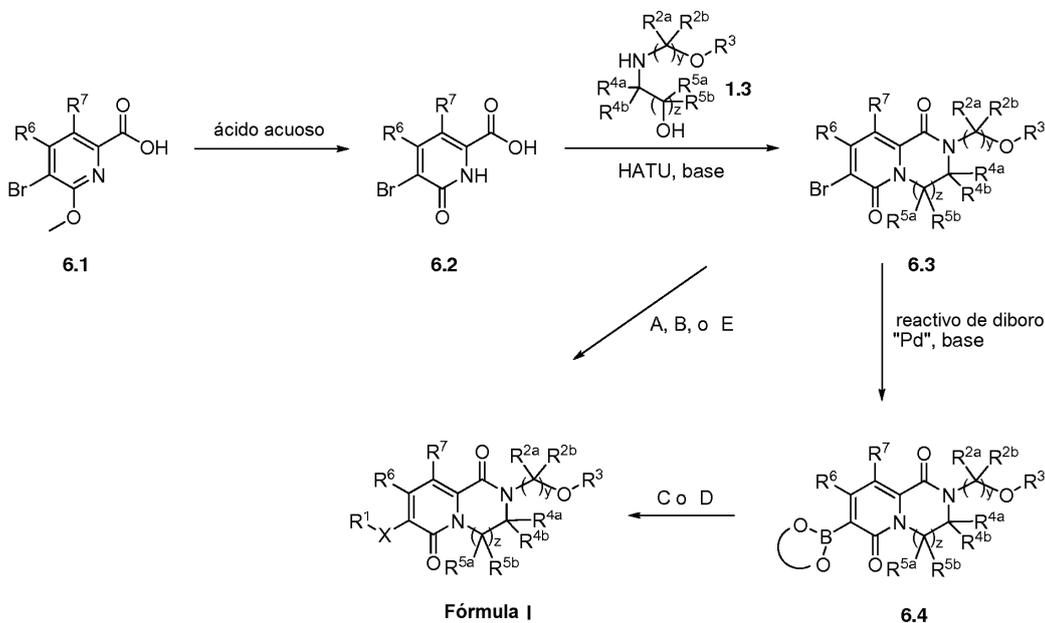
donde X = anillo de heteroarilo de 6 miembros
o un anillo de heteroarilo de 5 miembros

El Esquema 5 representa un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula 1.1. Un derivado de piridilo de Fórmula 5.1 se oxidó con un agente oxidante tal como mCPBA [ácido *meta*-cloroperbenzoico] en un disolvente adecuado tal como dicloroetano para proporcionar el correspondiente *N*-óxido de Fórmula 5.2. El intermedio de Fórmula 5.2 se calentó después en presencia de TMSCN [cianuro de trimetilsililo] y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como acetonitrilo para producir el intermedio de Fórmula 5.3. El éster etílico de Fórmula 5.5 puede después prepararse a partir de 5.3 en dos etapas sometiendo 5.3 a metóxido de sodio en un disolvente tal como THF seguido de tratamiento con EtOH y un ácido tal como HCl. El éster de Fórmula 5.5 es un intermedio versátil que permite la introducción de una diversidad de heterociclos X. Por ejemplo, 5.5 puede someterse a un acoplamiento de Suzuki con un ácido heteroaril borónico usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia [véase *Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695]. Como alternativa, el compuesto de Fórmula 5.5 puede acoplarse a un heterociclo R^1X usando un enfoque de arilación directa [véase *J. Org. Chem.* 2011, DOI: 10.1021/jo102081a y las referencias en el mismo]. Por ejemplo, 5.5 pueden acoplarse a 2-metil-1,3-oxazol [Fórmula 5.7 en la que $\text{R}^1 = \text{Me}$] mediante calentamiento en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dímero de cloruro de alilpaladio y una base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto intermedio de Fórmula 1.1 en la que X = oxazol y $\text{R}^1 = \text{Me}$.

Como alternativa, el compuesto de Fórmula 5.5 puede convertirse al correspondiente boronato 5.6, usando un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un reactivo de diboro tal como 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, en presencia de acetato de potasio y un catalizador de paladio tal como $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ en un disolvente tal como 1,4-dioxano. El boronato intermedio resultante de Fórmula 5.6 puede a su vez ser sometido a un acoplamiento de Suzuki con un haluro de heteroarilo para proporcionar el compuesto final de Fórmula 1.1. Otro

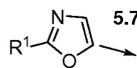
procedimiento para la introducción de un heterociclo X implica el uso de un acoplamiento de Chan-Lam [véase *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3863-3865 y *Synthesis*, 2008, 5, 795-799]. Por ejemplo, **5.6** puede acoplarse al imidazol sustituido **5.8** mediante calentamiento con óxido de cobre en un disolvente tal como metanol en presencia de aire para proporcionar el intermedio de Fórmula **1.1** en la que X = imidazol.

Esquema 6

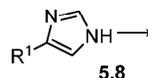


A) Acoplamiento de Suzuki: $R^1X-B(OH)_2$, "Pd", base

B) Activación de CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros tales como



C) Acoplamiento de Chan-Lam: CuO_2 o $Cu(OAc)_2$, heteroarilos de 5 miembros tales como



D) Acoplamiento de Suzuki: R^1X-Br , "Pd", base

E) Base y un heterociclo tal como



donde X = anillo de heterociclo de 6 miembros
o un anillo de heterociclo de 5 miembros

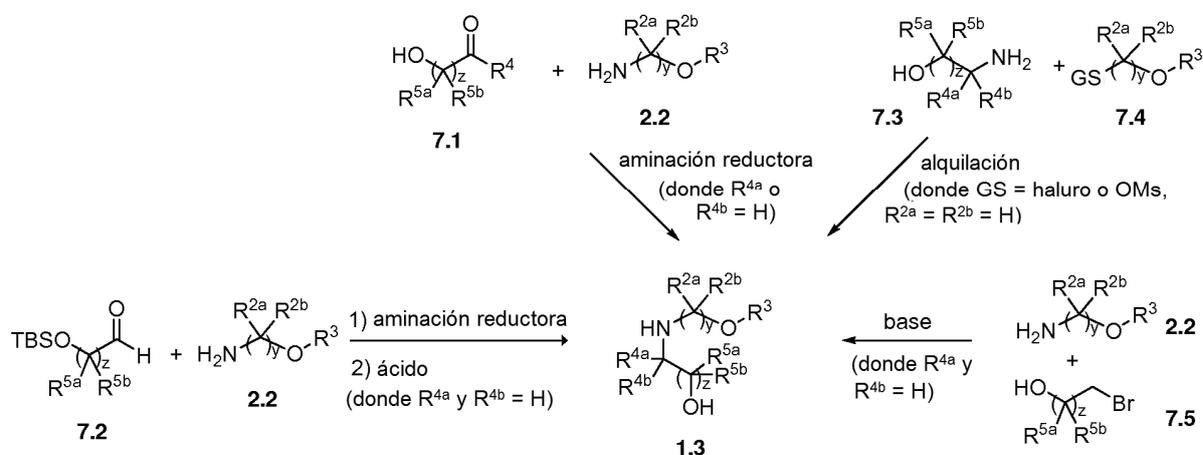
5

10

15

El Esquema 6 ilustra un procedimiento para la síntesis de compuestos de Fórmula I. El procedimiento comenzó calentando el compuesto de Fórmula **6.1** en un ácido tal como ácido clorhídrico para proporcionar el intermedio de ácido de piridinona **6.2**. El ácido de Fórmula **6.2** puede someterse a una reacción de acoplamiento/ciclación con un aminoalcohol de Fórmula **1.3** para proporcionar un intermedio de Fórmula **6.3** usando la química descrita en el Esquema 1. El compuesto final, la Fórmula I, puede después formarse directamente a partir de **6.3** o a través de boronato **6.4** usando las estrategias analizadas en detalle para el Esquema 5. Como alternativa, los compuestos de Fórmula I en la que el heterociclo X está enlazado al anillo de piridinona a través de un enlace C-N pueden formarse por sustitución nucleófila aromática. Por ejemplo, el triazol **6.5** puede acoplarse a **6.3** por calentamiento en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un disolvente tal como DMSO para proporcionar el compuesto final de Fórmula I en la que X = triazol.

Esquema 7



El compañero de acoplamiento aminoalcohol de Fórmula 1.3 puede prepararse a través de una amplia diversidad de procedimientos de síntesis, que pueden preverse y desarrollarse fácilmente por un experto en la materia. Estos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos ilustrados en el Esquema 7. Por ejemplo, el aminoalcohol de Fórmula 1.3 puede prepararse realizando una aminación reductora de una cetona de Fórmula 7.1 con una amina de Fórmula 2.2 usando uno de muchos procedimientos bien conocidas por los expertos en la materia. Otro procedimiento implica la aminación reductora de un aldehído de Fórmula 7.2 con una amina de Fórmula 2.2 seguida de la eliminación del grupo protector TBS mediante el uso de un procedimiento adecuado, incluyendo el tratamiento con HCl metanólico o fluoruro de tetrabutilamonio. Otro ejemplo de un procedimiento representativo para la síntesis de un aminoalcohol de Fórmula 1.3 implica la alquilación de la amina 7.3 con un haluro o mesilato de Fórmula 7.4. Otro procedimiento más implica la alquilación de una amina de Fórmula 2.2 con 2-bromoalcohol 7.5.

Procedimientos experimentales y Ejemplos de trabajo

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención usando los procedimientos que se ilustran en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Se entenderá que los compuestos intermedios de la invención representados anteriormente no se limitan al enantiómero particular mostrado, sino que también incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos. También se entenderá que los compuestos de Fórmula I pueden incluir compuestos intermedios de compuestos de Fórmula I.

Procedimientos experimentales

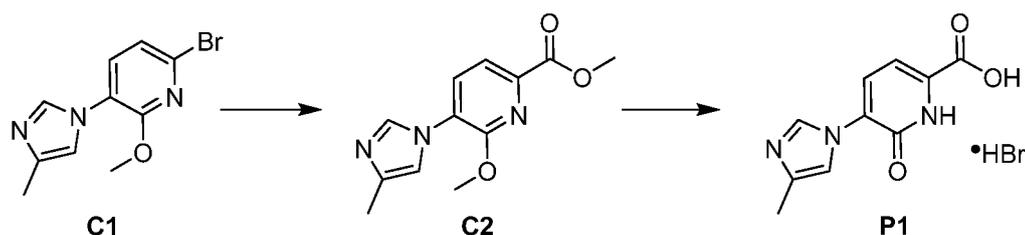
Los experimentos se realizaron en general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o a la humedad. Se usaron en general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros en caso necesario (en general productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los productos se secaron en general al vacío antes de llevarse a reacciones adicionales o someterse a ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se presentan a partir de instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (IQPA) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a picos residuales a partir de los disolventes deuterados empleados.

Para las síntesis que se refieren a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a tratamiento en los casos necesarios. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolventes utilizados para eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar R_f o tiempos de retención apropiados.

PREPARACIONES

Preparación 1

Ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de hidrobromuro (P1)

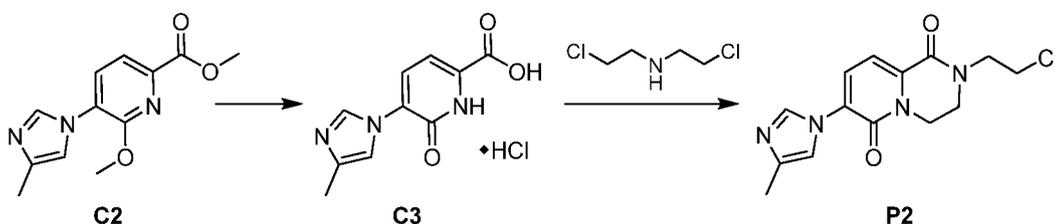


Etapa 1. Síntesis de 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina-2-carboxilato de metilo (C2). A una solución de la 6-bromo-2-metoxi-3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina conocida (C1, T. Kimura y col., *Publicación de Patente de los EE.UU.* (2009), US 20090062529 A1) (44,2 g, 165^ommol) en metanol (165 ml) se le añadió trietilamina (46 ml, 330^ommol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo de diclorometano (6,7 g, 8,24^ommol). La mezcla se desgasificó varias veces con nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C en atmósfera de CO (300 kPa) en un aparato Parr. Después de 30 minutos, la presión se redujo a 50 kPa; se añadió CO adicional hasta que la presión se mantuvo constante durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó dos veces con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo (88 g) se disolvió en acetato de etilo (1 l) y agua (700 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 42,6 g, 175^ommol, cuantitativo.

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de hidrobromuro (P1). Una solución de 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina-2-carboxilato de metilo (C2) (3,82 g, 15,9^ommol) en ácido acético (30 ml) y ácido bromhídrico acuoso (48 %, 30 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo; el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua helada (30 ml). La recrystalización en etanol (20 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo transparente. Rendimiento: 3,79 g, 12,6^ommol, 79 %. CLEM *m/z* 220,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,34 (s a, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 9,58-9,60 (m, 1 H), 12,6 (v s a, 1H).

Preparación 2

2-(2-Cloroetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (P2)



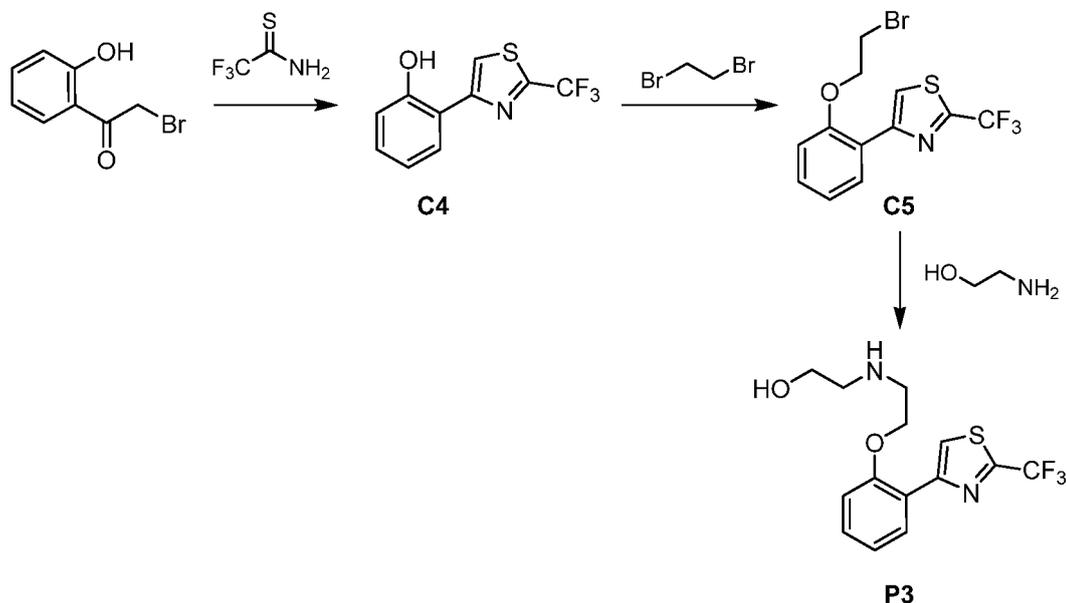
Etapa 1 Síntesis de ácido de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de clorhidrato(C3). Una solución de 6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina-2-carboxilato (C2) (34,3 g, 139^ommol) en ácido clorhídrico acuoso (37 %, 230 ml) y 1,4-dioxano (230 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se filtró y los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (100 ml, 2 veces). Los sólidos se mezclaron con metanol (500 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se agitó con metanol (100 ml) durante 15 minutos y se añadió 1,4-dioxano (250 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos; los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 35,4 g, 138^ommol, 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84-7,87 (m, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 9,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-cloroetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (P2). Se añadió carbonato de potasio (195,4 g, 1,414^ommol) a una mezcla de ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal clorhidrato de (C3) (34,5 g, 135^ommol) y clorhidrato de 2-cloro-*N*-(2-cloroetil)-etanamina (37,8 g, 212^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (670 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 83,5 g, 219^ommol) y la agitación continuó durante 3 horas adicionales y 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (4 l) y se agitó durante 30 minutos. Después de la extracción con diclorometano (1 l, 3 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado (3 l, 3 veces), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Finalmente, la mayor parte de la DMF se retiró usando un refrigerador de metanol/nitrógeno líquido. El residuo se agitó en acetato de etilo (aproximadamente 50 ml) durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y pentano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 23,0 g, 75,0^ommol, 56 %. CLEM *m/z* 307,1 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (s a, 3H), 3,80-3,93 (m, 6H), 4,38-4,44 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz,

1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H)-.

Preparación 3

2-[(2-{2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi}etil)amino]etanol (P3)



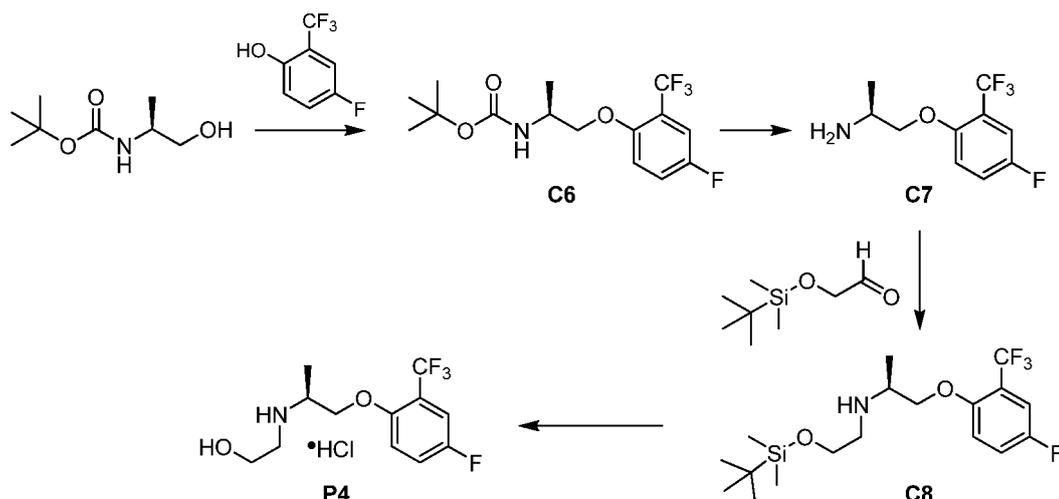
5 **Etapas 1. Síntesis de 2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenol (C4).** Se añadió 2,2,2-trifluoroacetamida (que puede prepararse por el procedimiento de J. H. Hillhouse y col., *Phosphorus, Sulfur. Relat. Elem.* 1986, 26, 169-84) (157 mg, 1,22^ommol) en etanol (1,3 ml), gota a gota a una solución de etanona 2-bromo-1-(2-hidroxifenil)etanol (119 mg, 0,55^ommol) en etanol (1,3 ml) y la reacción se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 5 % al 20 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 67 mg, 0,27^ommol, 49 %. CLEM m/z 246,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (ddd, $J = 8, 7, 1$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8, 7, 2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

15 **Etapas 2. Síntesis de 4-[2-(2-bromoetoxi)fenil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (C5).** Se añadió carbonato de cesio (266 mg, 0,816^ommol) a una solución de 2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenol (C4) (100 mg, 0,408^ommol) y 1,2-dibromoetano (0,35 ml, 4,1^ommol) en acetonitrilo (33 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre diclorometano y agua; la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 30 % en heptano) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 115 mg, 0,327^ommol, 80 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (dd a, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 2H), 4,48 (dd, $J = 5,7, 5,5$ Hz, 2H), 6,97 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,13 (ddd, $J = 7,7, 7,4, 1,1$ Hz, 1 H), 7,35 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,8$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1H).

25 **Etapas 3. Síntesis de 2-[(2-{2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi}etil)amino]etanol (P3).** Una mezcla de 4-[2-(2-bromoetoxi)fenil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (C5) (115 mg, 0,327^ommol) y 2-aminoetanol (0,197 ml, 3,26^ommol) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 N, después con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 113 mg, cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,88 (dd, $J = 5,2, 5,1$ Hz, 2H), 3,15 (dd, $J = 5, 5$ Hz, 2H), 3,68 (dd a, $J = 5, 5$ Hz, 2H), 4,25 (dd, $J = 5, 5$ Hz, 2H), 7,03 (d a, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,21 (d a, $J = 7,9$ Hz, 1H).

30 Preparación 4

2-[(2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il]amino]etanol, sal de clorhidrato (P4)



Etapa 1. Síntesis de *((2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (C6)*. A una mezcla de [(2S)-1-hidroxipropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,07 g, 6,11^ommol), 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol (1,10 g, 5,55^ommol) y resina de trifenilfosfina (2,80 g, 8,40^ommol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1,37 g, 6,66^ommol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días, después se filtró y se aclaró con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con hidróxido de sodio acuoso 0,5 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo transparente. La muestra contenía un poco de azodicarboxilato de diisopropilo residual y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2,52 g, 134 %. CLEM *m/z* 282,0 {[M-(2-metil-prop-1-eno)]+1}. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,04-4,13 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 3,0 Hz, 1H).

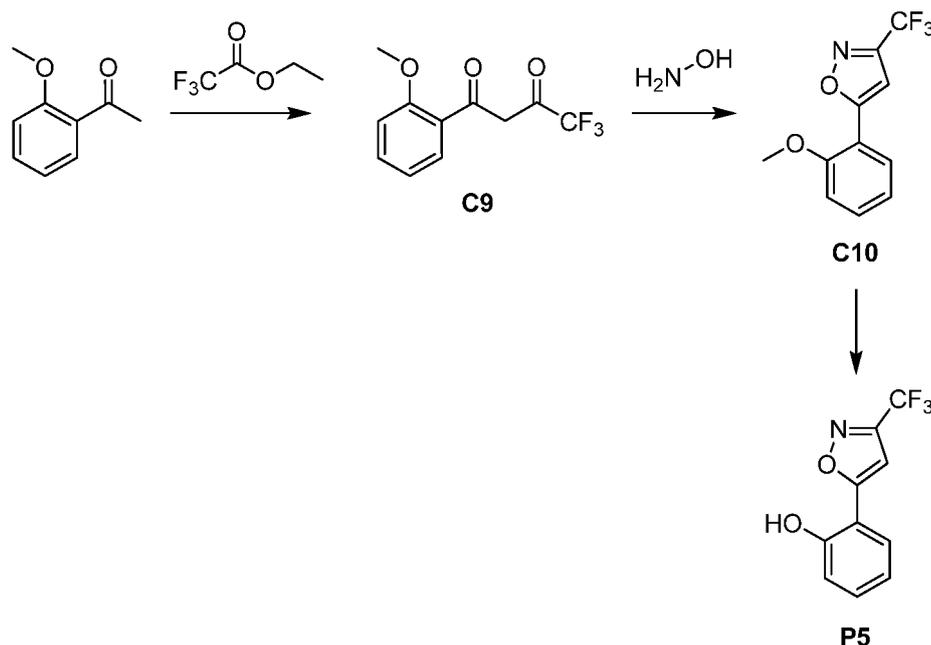
Etapa 2. Síntesis de *(2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-amina (C7)*. A una solución de *((2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (C6)* (1,87 g, 5,54^ommol) en metanol (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano, 5 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 al 20 % en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 785 mg, 3,31^ommol, 60 %. CLEM *m/z* 238,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,74 (dd, *J* = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd a, *J* = 9, 8, 3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de *(2S)-N-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-amina (C8)*. A una solución de *(2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil) fenoxi]propan-2-amina (C7)* (785 mg, 3,31^ommol) en diclorometano (15 ml) se le añadió *[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxilacetaldéhid*o (577 mg, 3,31^ommol). Después de 2 horas, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, después se recogió en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se concentró al vacío, después se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: metanol del 0 al 7 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido transparente. Rendimiento: 466 mg, 1,18^ommol, 36 %. CLEM *m/z* 396,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,73- 2,86 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 5,6, 5,4 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,94 (dd, *J* = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H).

Etapa 4. Síntesis de *2-N-(((2S)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il)amino)etanol, sal de clorhidrato (P4)*. A una solución de *(2S)-N-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-amina (C8)* (460 mg, 1,16^ommol) en metanol (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 2 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma transparente. Rendimiento: 398 mg, 100 %. CLEM *m/z* .282,0 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,28-3,32 (m, 2H, asumido; en gran parte oscurecida por el pico de disolvente), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 5,3, 5,2 Hz, 2H), 4,29 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 10,6, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H).

Preparación 5

2-[3-(trifluorometil)-1,2-oxazol-5-il]fenol (P5)



Etapa 1. Síntesis de 4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butano-1,3-diona (C9). A una suspensión de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 202 mg, 8,0^ommol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se le añadió trifluoroacetato de etilo gota a gota (954 μ l, 8,0^ommol) seguido de 1-(2-metoxifenil)etanon (552 μ l, 4,0^ommol) y la reacción se calentó a 160 °C en un microondas durante 15 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 ml) y la mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: *tert*-butil metil éter del 0 % al 10 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo. Rendimiento: 933 mg, 3,79^ommol, 95 %. CGEM m/z 246 (M^+). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,96 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,02 (d a, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,08 (ddd, J = 8, 7, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H).

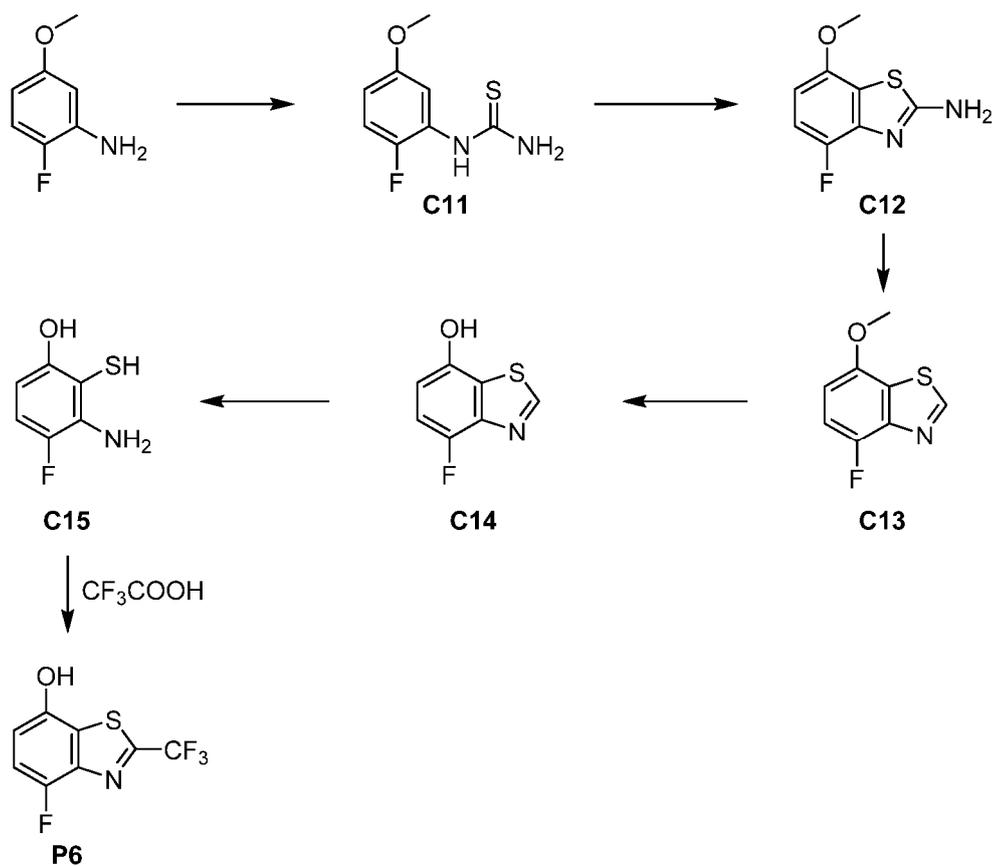
Etapa 2. Síntesis de 5-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1,2-oxazol (C10).

Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butano-1,3-diona (C9) (933 mg, 3,79^ommol) y clorhidrato de hidroxilamina (798 mg, 11,4^ommol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se trató con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 502 mg, 2,06^ommol, 54 %. CGEM m/z 243 (M^+). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J = 7,8, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 7,4, 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 2-[3-(trifluorometil)-1,2-oxazol-5-il]fenol (P5). A una mezcla de 5-(2-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1,2-oxazol (C10) (502 mg, 2,06^ommol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (915 mg, 2,48^ommol) en diclorometano (20 ml) enfriada a -78 °C se le añadió tricloruro de boro (1 M en diclorometano, 4,95 ml, 4,95^ommol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas y después se enfrió a -78 °C, después de lo cual se añadió metanol (3 ml) lentamente seguido de agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: *tert*-butil metil éter del 0 % al 20 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 283 mg, 1,23^ommol, 60 % RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,94 (s, 1 H), 6,96 (d a, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,09 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, J = 8, 8, 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H).

Preparación 6

4-Fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-ol (P6)



Etapa 1. Síntesis de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)tiourea (C11). A una solución de isotiocianato de benzoilo (20,20 g, 123,9 $^{\circ}$ mmol) en acetona (350 ml) a 60 $^{\circ}$ C se le añadió una solución de 2-fluoro-5-metoxianilina (15,90 g, 112,6 $^{\circ}$ mmol) en acetona (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 100 ml y después se vertió en agua con hielo (900 ml). Se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y hexanos y se secó a 40 $^{\circ}$ C al vacío. Se añadió a continuación en una solución de hidróxido de sodio (15,00 g, 375,0 $^{\circ}$ mmol) en agua (300 ml) a 80 $^{\circ}$ C. El calentamiento continuó durante 2 horas. Después de que la reacción se había enfriado a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 10 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 ml, 2 veces), agua (250 ml, 2 veces) y hexanos (250 ml, 2 veces) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,40 g, 86,9 $^{\circ}$ mmol, 77 %. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 6,13 (s a, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,63 (s a, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 4-fluoro-7-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (C12). A una suspensión de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)tiourea (C11) (17,30 g, 86,40 $^{\circ}$ mmol) en cloroformo (160 ml) a 0 $^{\circ}$ C se le añadió bromo (4,44 ml, 86,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante 18 horas. Se vertió en agua con hielo (1,0 l) que contenía un exceso de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,40 g, 77,69 $^{\circ}$ mmol, 90 % RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,84 (s, 3H), 6,60 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,73 (s, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 4-fluoro-7-metoxi-1,3-benzotiazol (C13). A una solución de 4-fluoro-7-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (C12) (15,40 g, 77,69 $^{\circ}$ mmol) en 1,4-dioxano (700 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (15,0 ml, 111,6 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 $^{\circ}$ C durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y la purificación se realizó con cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 12,0 g, 65,5 $^{\circ}$ mmol, 84 % 1H. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,98 (s, 3H), 6,77 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 8,98 (s, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 4-fluoro-1,3-benzotiazol-7-ol (C14). A una solución de 4-fluoro-7-metoxi-1,3-benzotiazol (C13) (10,50 g, 57,30 $^{\circ}$ mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió cloruro de aluminio (30,56 g, 229,2 $^{\circ}$ mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y se añadió cloruro de aluminio adicional (30,56 g, 229,2 $^{\circ}$ mmol). Después de otras 12 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1,0 l). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y con diclorometano/hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 6,60 g, 39,0 $^{\circ}$ mmol, 68 %.

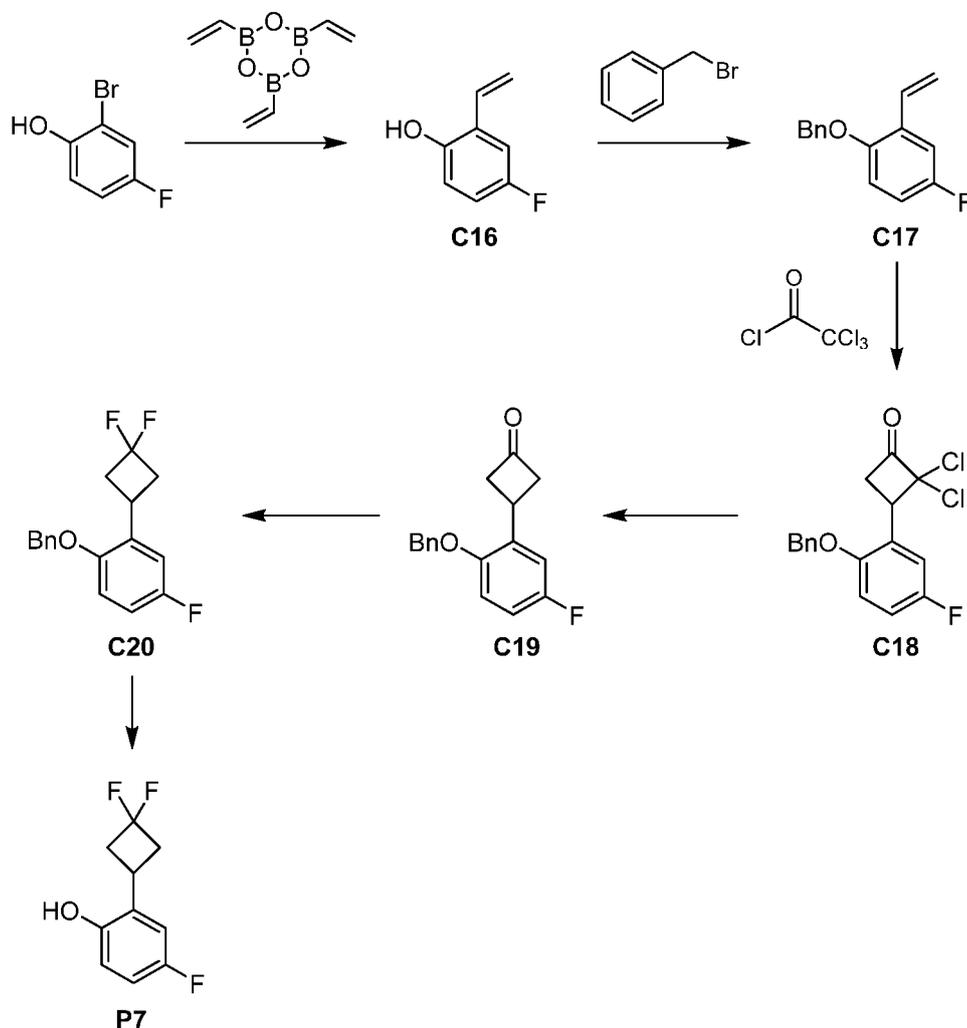
Punto de fusión: 165-167 °C. CLEM m/z 170,4 (M+1). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,82 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

5 Etapa 5. Síntesis de 3-amino-4-fluoro-2-sulfanilfenol (C15). Una solución de 4-fluoro-1,3-benzotiazol-7-ol (C14) (2,02 g, 11,93 $^{\circ}$ mmol) en etanol (20 ml) se trató con monohidrato de hidrazina (12,7 ml, 167 $^{\circ}$ mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 6. Síntesis de 4-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-ol (P6). Una mezcla que contenía 3-amino-4-fluoro-2-sulfanilfenol en bruto (C15) (Etapa 1) y éster trimetilsilílico del ácido polifosfórico (10 ml) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 95 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: *tert*-butil metil éter del 0 % al 30 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 1,66 g, 7,0 $^{\circ}$ mmol, 59 %. CGEM m/z 237 (M $^+$). RMN ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 6,90 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 10,2, 8,7 Hz, 1H).

Preparación 7

15 2-(3,3-Difluorociclobutil)-4-fluorofenol (P7)



20 Etapa 1. Síntesis de 2-etenil-4-fluorofenol (C16). Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (1,6 g, 8,38 $^{\circ}$ mmol), complejo de anhídrido vinilborónico piridina (95 %, 806 mg, 3,35 mol) y carbonato de potasio (1,17 g, 8,38 $^{\circ}$ mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (97,2 mg, 0,084 $^{\circ}$ mmol). La reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,03 g, 7,46 $^{\circ}$ mmol, 89 % RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 4,91 (s a,

25

1H), 5,41 (dd, $J = 11,1, 1,0$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 17,6, 1,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,8, 4,7$ Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, 1H).

5 Etapa 2. Síntesis de bencil 2-etenil-4-fluorofenil éter (C17). Una mezcla de 2-etenil-4-fluorofenol (C16) (1,03 g, 7,46 $^{\circ}$ mmol) y carbonato de potasio (3,12 g, 22,4 $^{\circ}$ mmol) en acetona (35 ml) se trató con bromuro de bencilo (1,78 ml, 14,9 $^{\circ}$ mmol) y se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml, 2 veces) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 15 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,64 g, 7,23 $^{\circ}$ mmol, 97 %. CGEM m/z 228 (M^+). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,08 (s, 2H), 5,33 (dd, $J = 11,1, 1,0$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 17,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,11 (ddd, $J = 17,8, 11,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 5H).

15 Etapa 3. Síntesis de 3-[2-(benciloxi)-fluorofenil-5]-2,2-diclorociclobutanona (C18). Se añadió par cinc-cobre (1,71 g, 13,1 $^{\circ}$ mmol) a una solución de bencil 2-etenil-4-fluorofenil éter (C17) (1,0 g, 4,38 $^{\circ}$ mmol) en éter dietílico (15 ml). Se añadió a esta mezcla gota a gota una mezcla de oxiclورو de fósforo (446 μ l, 4,82 $^{\circ}$ mmol) y cloruro de tricloroacetilo (978 μ l, 8,76 $^{\circ}$ mmol) en éter dietílico (5 ml). La mezcla se agitó a 40 $^{\circ}C$ durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con agua (100 ml, 2 veces) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,4 g, 4,13 $^{\circ}$ mmol, 94 %. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,57 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 18,0, 10,5$ Hz, 1 H), 3,65 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 18,0, 9,4$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 10,1, 9,8$ Hz, 1H), 5,14 (AB cuarteto, $J_{AB} = 12,0$ Hz, $\Delta\nu_{BA} = 12,2$ Hz, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,01 (ddd, $J = 9,0, 7,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H).

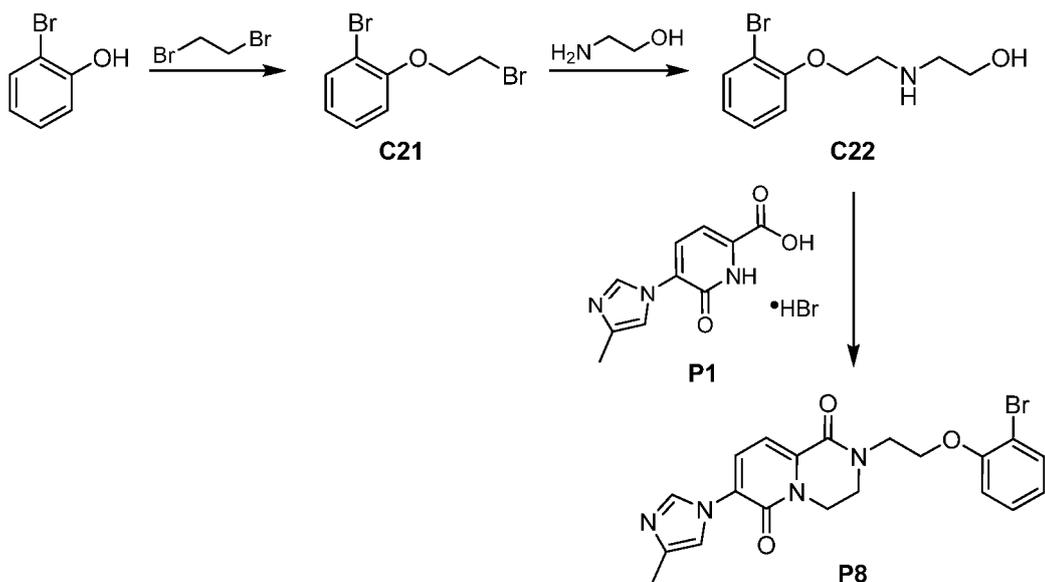
20 Etapa 4. Síntesis de 3-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]ciclobutanona (C19). Una mezcla de 3-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]-2,2-diclorociclobutanona (C18) (1,4 g, 4,14 $^{\circ}$ mmol) y polvo de cinc (1,08 g, 16,5 $^{\circ}$ mmol) en ácido acético (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 100 $^{\circ}C$ durante 1,25 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con agua (50 ml) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 674 mg, 2,49 $^{\circ}$ mmol, 60 %. CLEM m/z 179,4 [$M-(C_7H_7)$]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,22-3,31 (m, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 5,08 (s, 2H), 6,87-6,95 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H).

25 Etapa 5. Síntesis de bencil 2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenil éter (C20). Una solución de 3-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]ciclobutanona (C19) (600 mg, 2,22 $^{\circ}$ mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada a -78 $^{\circ}C$ se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (753 mg, 4,44 $^{\circ}$ mmol) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se agitó a -78 $^{\circ}C$ durante 30 minutos, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a -78 $^{\circ}C$ y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio adicional (50 ml), seguida de extracción con diclorometano (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 25 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título deseado en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 315 mg, 108 $^{\circ}$ mmol, 48 %. CGEM m/z 292 (M^+). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,58-2,73 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 5,06 (s, 2H), 6,83-6,94 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 5H).

30 Etapa 6. Síntesis de 2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenol (P7). Una mezcla de bencil 2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenil éter (C20) (60 mg, 0,20 $^{\circ}$ mmol) en etanol (15 ml) se trató con paladio (50 mg, 0,47 $^{\circ}$ mmol) y se agitó en un hidrogenador Parr (344,74 kPa) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 20 mg, 0,065 $^{\circ}$ mmol, 100 %. CGEM m/z 202 (M^+). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,60-2,78 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 1 H), 6,61- 6,95 (m, 3H).

Preparación 8

35 2-[2-(2-Bromofenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (P8)



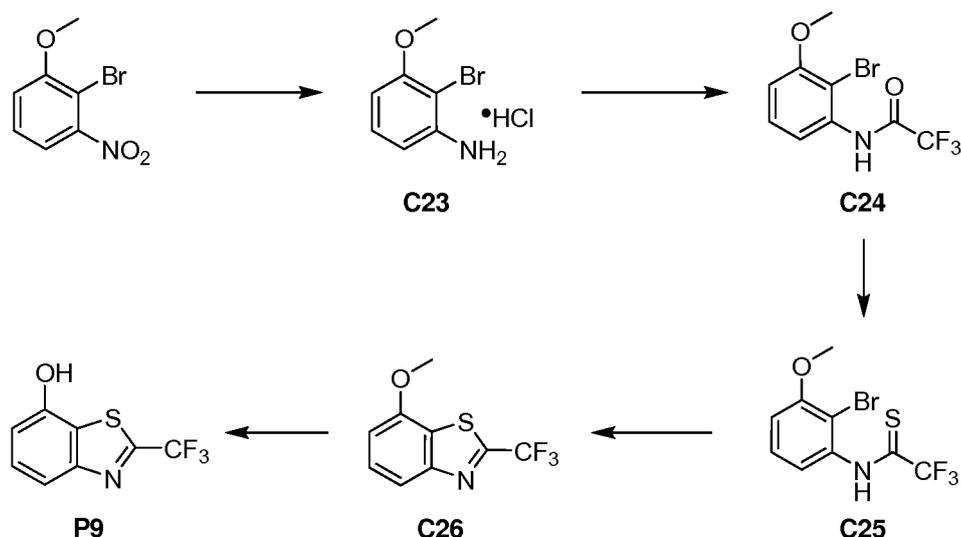
5 Etapa 1. Síntesis de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)benceno (C21). Una suspensión de 2-bromofenol (3,50 g, 20,23^ommol), 1,2-dibromoetano (19,00 g, 101^ommol) y carbonato de potasio (7,06 g, 2,92^ommol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a 80 °C. Después de calentar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente. Rendimiento: 6,36 g, 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (dd, *J* = 6,6, 6,4 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J* = 6,7, 6,4 Hz, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H).

10 Etapa 2. Síntesis de 2-[[2-(2-bromofenoxi)etil]amino]etanol (C22). Una solución de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)benceno (C21) (5,66 g, 20,22^ommol) y 2-aminoetanol (12,30 g, 202^ommol) en 2-propanol (50 ml) se calentó a 80 °C. Después de calentarse durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en dicloroetano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo transparente. Rendimiento: 5,12 g, 20,18^ommol, 97 %. CLEM *m/z* 259,9 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,88 (dd, *J* = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 3,08 (dd, *J* = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 3,67 (dd, *J* = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 6,85 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,2, 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H).

20 Etapa 3. Síntesis de 2-[[2-(2-bromofenoxi)etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-piridof[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (P8). Una mezcla del compuesto P1 (1,5 g, 5,0^ommol), 2-[[2-(2-bromofenoxi)etil]amino]etanol (C22) (1,95 g, 7,5^ommol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 6,46 g, 12^ommol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 g, 27^ommol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 24 horas. La reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (10 ml), se filtró y el sólido recogido se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,5 g, 3,4^ommol, 68 %. CLEM *m/z* 442,9 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,15 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 4H), 4,24-4,30 (m, 4H), 6,90 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8, 8 Hz, 1 H), 7,40 (s a, 1H), 7,58 (d a, *J* = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

30 Preparación 9

2-(Trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-ol (P9)



Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-3-metoxianilina (C23). Se añadió hierro (1,94 g, 34^ommol) a una solución de 2-bromo-1-metoxi-3-nitrobenzoceno (2,50 g, 10,77^ommol) en etanol (18 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 2,57 g, 10,77^ommol, 100 %. CLEM *m/z* 202,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,77 (s, 3H), 6,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de N-(2-bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (C24). Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,0 ml, 22^ommol) a una solución de 2-bromo-3-metoxianilina (C23) (2,57 g, 10,77^ommol) y trietilamina (4,51 ml, 32,3^ommol) en diclorometano (30 ml) a -78 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 18 horas, después de lo cual la mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: metil *tert*-butil éter del 0 % al 30 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 2,97 g, 9,96^ommol, 92 %. CGEM *m/z* 297, 299 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (s, 3H), 6,81 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 8,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H).

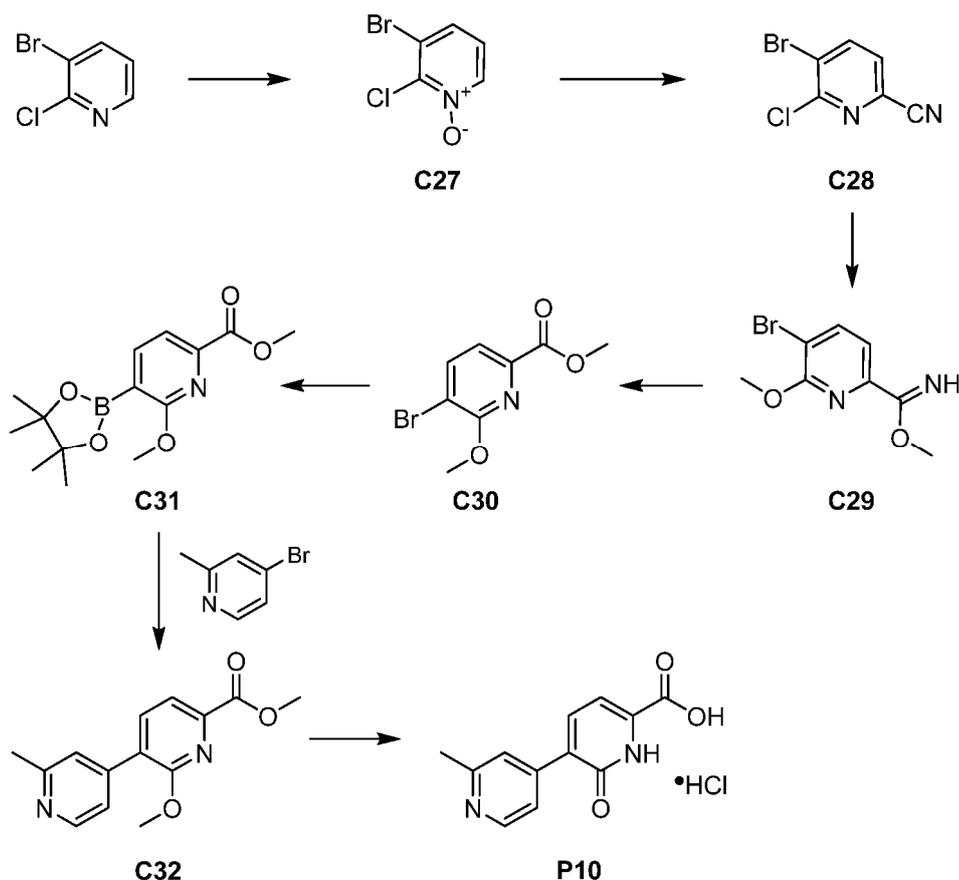
Etapa 3. Síntesis de N-(2-bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanotioamida (C25) Una solución de N-(2-bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (C24) (776 mg, 2,6^ommol) y reactivo de Lawesson (1,07 g, 2,6^ommol) en 1,4-dioxano (13 ml) se calentó a 135 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 839 mg, 2,60^ommol, cuantitativo. CLEM *m/z* 314,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 6,92 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 8,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 9,75 (s a, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 7-metoxi-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol (C26). S una solución de N-(2-bromo-3-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanotioamida (C25) (748 mg, 2,38^ommol) en 1,2-dimetoxietano (11,9 ml) se le añadieron 1,10-fenantrolina (88,4 mg, 0,48^ommol), carbonato de cesio (1,55 g, 4,76^ommol) y yoduro de cobre (45,3 mg, 0,24^ommol). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 30 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: éter dietílico del 0 % al 30 % en hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 398 mg, 1,71^ommol, 72 %. CGEM *m/z* 233 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (s, 3H), 6,97 (d a, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8,3, 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,3, 0,6 Hz, 1H).

Etapa 5. Síntesis de 2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-ol (P9). Una solución de 7-metoxi-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol (C26) (398 mg, 1,71^ommol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C se trató con tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 3,41 ml, 3,41^ommol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió metanol (3,0 ml) a la mezcla a -78 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: metil *tert*-butil éter del 0 % al 20 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 251 mg, 1,15^ommol, 67 %. CGEM *m/z* 219 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (s a, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Preparación 10

Ácido 2'-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3,4' bipiridina-6-carboxílico, sal de clorhidrato (P10)



Etapa 1. Síntesis de 1-óxido de 3-bromo-2-cloropiridina (C27). Una solución de 3-bromo-2-cloropiridina (50 g, 0,26 mol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (humedad del 70-75 % con agua; 67,3 g, 0,39 mol) en 1,2-dicloroetano (600 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. Después, la reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen aproximado de 200 ml y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 80 % al 100 % en heptano, seguido de metanol del 5 % al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento: 32,9 g, 0,158 mol, 61 %. CLEM m/z 210,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (dd, $J = 7,8, 6,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-6-cloropiridina-2-carbonitrilo (C28). Se añadió cianuro de trimetilsililo (19 ml, 0,15 mol) a una solución agitada de 1-óxido de 3-bromo-2-cloropiridina (C27) (31,6 g, 0,152 mol) y trietilamina (63,4 ml, 0,46 mol) en acetonitrilo (400 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianuro de trimetilsililo adicional (19 ml, 0,15 mol). Después la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1,5 horas, se añadió una porción final de cianuro de trimetilsililo (28,5 ml, 0,23 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 días. Después de la dilución con diclorometano (2 l), la reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (800 ml), después con agua (1 l), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 20 % al 25 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 14,92 g, 68,6 mmol, 45 %.

La reacción también se realizó usando el agente de acilación cloruro de dimetilcarbamoilo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de dimetilcarbamoilo (12,9 ml, 0,14 mol) en diclorometano (23 ml) a una solución agitada de 1-óxido de 3-bromo-2-cloropiridina (C27) (11,23 g, 53,9 mmol) y cianuro de trimetilsililo (17,5 ml, 0,14 mol) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, después se diluyó con diclorometano (450 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml, 2 veces), después con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 15 % al 20 % en heptano) proporcionó el compuesto del título, contaminado con cianuro de dimetilcarbamoilo (12,73 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. La impureza se redujo lavando varias veces con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) y una segunda cromatografía sobre gel de sílice. Aunque la impureza no pudo retirarse por completo, el material se usó en la siguiente etapa sin ningún efecto perjudicial. Rendimiento: 7,83 g, 36,0 mmol, 67 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboximidoato de metilo (C29) metil. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,57 g, 93,8 mmol) en porciones durante un periodo de 20 minutos a una

solución agitada de metanol (7,1 ml) en tetrahydrofurano (123 ml) en atmósfera de argón; después la reacción se agitó durante 55 minutos adicionales. Una solución de 5-bromo-6-cloropiridina-2-carbonitrilo (**C28**) (8,16 g, 37,5^ommol) en tetrahydrofurano (71 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Después de inactivarse con solución de cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (9,42 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, ya que se descubrió que era inestable en gel de sílice. CLEM *m/z* 247,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,99 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

5
10 Etapa 4. Síntesis de 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboxilato de metilo (**C30**). Una solución agitada de 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboximidoato de metilo (**C29**) (9,42 g, 38,4^ommol) en metanol (66 ml) y ácido clorhídrico concentrado (6,6 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en diclorometano (500 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (250 ml), con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. La reacción se repitió sobre material adicional (1,65 g, 6,73^ommol), se trató de una manera similar, se combinó con la primera reacción y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,48 g, 18,2^ommol, 40 %. CLEM *m/z* 246,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

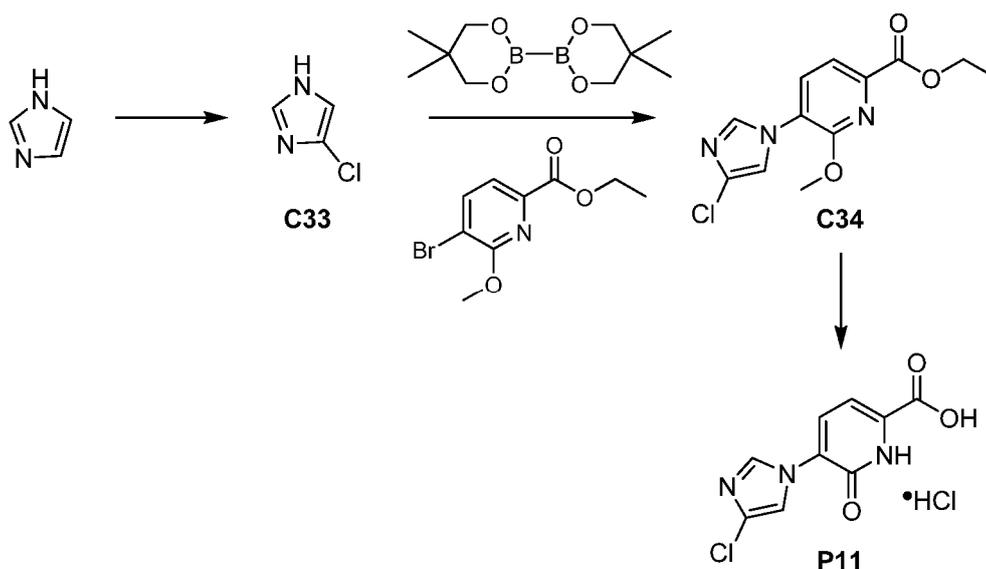
15
20 Etapa 5. Síntesis de 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (**C31**). Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (740 mg, 0,91^ommol) en una porción a una mezcla desgasificada de 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboxilato de metilo (**C30**) (7,42 g, 30,2^ommol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (9,19 g, 36,2^ommol) y acetato de potasio (8,88 g, 90,5^ommol) en dioxano (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo (400 ml) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 15 % al 35 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que solidificó en reposo para formar un sólido cristalino de color blanco. Rendimiento: 7,14 g, 24,4^ommol, 81 %. CLEM *m/z* 212,1 (M para el ácido borónico + 1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 12H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H). También se obtuvo de la purificación una segunda recogida de material (1,13 g, 13 %); este contenía impurezas menores por análisis de RMN.

25
30 Etapa 6. Síntesis de 2-metoxi-2'-metil-3,4'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (**C32**). Se añadieron 1,2-dimetoxietano desgasificado (60 ml) y se agua (0,5 ml) a un matraz cargado con 4-bromo-2-metilpiridina (1,20 g, 6,98^ommol), 6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (**C31**) (3,07 g, 10,5^ommol), fosfato de potasio (4,44 g, 20,9^ommol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,81 g, 0,70^ommol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) proporcionó un sólido, que se trituró dos veces con una mezcla 1:5 de acetato de etilo y heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,68 g, 6,50^ommol, 93 %. CLEM *m/z* 259,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,63 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,32 (d a, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,36 (s a, 1H), 7,79 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 7,3 Hz, Δ*v*_{AB} = 24,1 Hz, 2H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

35
40 Etapa 7. Síntesis de ácido 2'-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3,4'-bipiridina-6-carboxílico, sal de clorhidrato (**P10**). Se disolvió 2-metoxi-2'-metil-3,4'-bipiridina-6-carboxilato de metilo (**C32**) (1,25 g, 4,84^ommol) en dioxano (40 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37 %, 40 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad, se destiló azeotrópicamente con tolueno y metanol y se concentró de nuevo a sequedad. Este procedimiento se repitió dos veces y el sólido resultante se trituró tres veces con una mezcla 1:2:0,5 de acetato de etilo/heptano/metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,30 g, 4,87^ommol, cuantitativo. CLEM *m/z* 231,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,76 (s, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,31-8,38 (m, 2H), 8,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 12,2 (v s a, 1 H).

Preparación 11

Ácido 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de clorhidrato (**P11**)



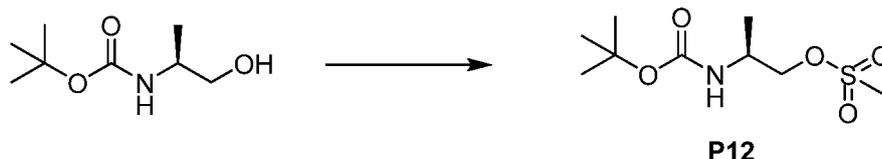
5 Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-1H-imidazol (C33). A una solución de 1H-imidazol (22,1 g, 324^ommol) en *N,N*-dimetilformamida a 0 °C se le añadió gota a gota (más de 4 horas) una solución de *N*-clorosuccinimida (25 g, 190^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (disolvente total, 160 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después de lo cual se añadió agua (200 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Princeton Cyano, 5^oµm; eluyente: metanol/dióxido de carbono 15:85). El material resultante se purificó de nuevo, usando cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil A: acetato de etilo; fase móvil B: [(amoníaco 2 M en metanol) al 20 % en diclorometano]; Gradiente: B del 0 % al 10 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,45 g, 23,9^ommol, 12 %. CGEM *m/z* 102, 104 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 (s a, 1H), 11,3 (v s a, 1H).

15 Etapa 2. Síntesis de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-6-metoxipiridina-2-carboxilato de etilo (C34). Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) - diclorometano (49,8 mg, 0,068^ommol) a una solución de 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboxilato de etilo (preparado de manera análoga al 5-bromo-6-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (C30) en la Preparación 10; 254 mg, 0,97^ommol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (264 mg, 1,17^ommol) y acetato de potasio (293 mg, 2,92^ommol) en 1,4-dioxano (8 ml). La reacción se agitó a 85 °C durante 6 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metoxipiridina-2-carboxilato de etilo. A una solución de 5-(1,3,2-dioxaborinan-2-il-5,5-dimetil)-6-metoxipiridina-2-carboxilato de etilo (en bruto) en metanol (50 ml) se le añadió 4-cloro-1H-imidazol (C33) (100 mg, 0,97^ommol) y óxido de cobre (I) (14 mg, 0,098^ommol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas y se añadió óxido de cobre adicional (I) (14 mg, 0,098^ommol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se filtró a través de Celite. El lecho de Celite se lavó con metanol y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación se realizó dos veces mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano, a continuación, acetato de etilo del 0 % al 40 % en heptano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 29,3 mg, 0,104^ommol, 11 %. CLEM *m/z* 282,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,46 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

25 Etapa 3. Síntesis de ácido 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de clorhidrato (P11). A una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-6-metoxipiridina-2-carboxilato (C34) (20,9 mg, 0,074^ommol) en ácido acético (0,5 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado y la reacción se agitó a 95 °C durante 18 horas. La retirada del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 20,4 mg, 0,074^ommol, 100 %. CLEM *m/z* 240,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 9,01-9,05 (m, 1H).

Preparación 12

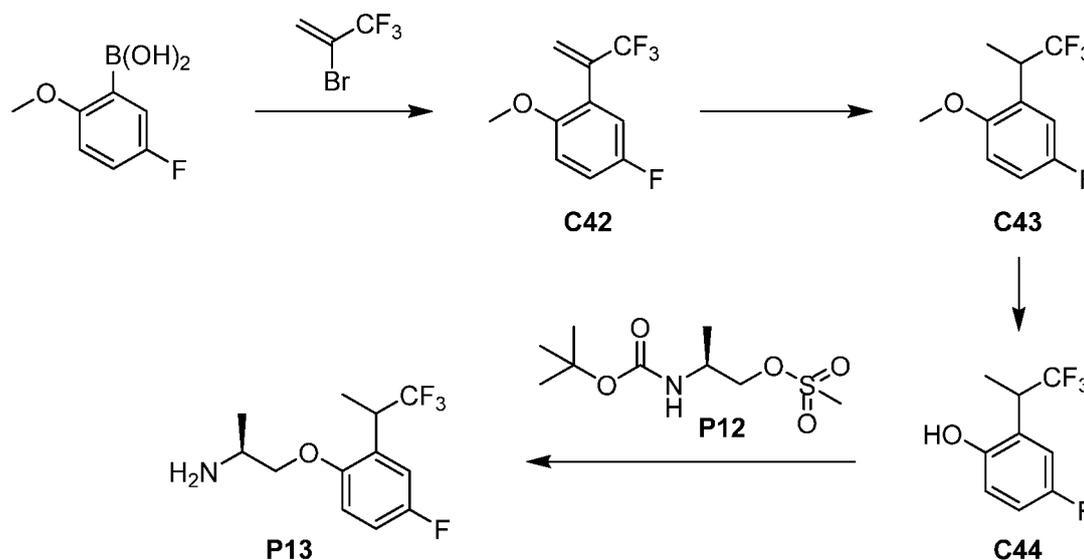
Metanosulfonato de (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propilo (P12)



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (13,2 ml, 170°mmol) a una solución a 0 °C de [(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (28,4 g, 162°mmol) y trietilamina (27 ml, 190°mmol) en diclorometano (350 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Después de que se añadiera solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color blanco pegajoso resultante se suspendió con éter dietílico (100 ml), se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 28,8 g, 114°mmol, 70 %. El filtrado se concentró a presión reducida y se recristalizó en éter dietílico (la mezcla caliente se filtró a través de Celite antes de la cristalización) para proporcionar producto adicional en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 11,66 g, 45,63°mmol, rendimiento combinado del 98 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,04 (s, 3H), 3,91-4,04 (m a, 1H), 4,16 (dd, mitad del patrón ABX, J = 10,1, 4,2 Hz, 1 H), 4,19-4,28 (m a, 1H), 4,62 (s a, 1H).

Preparación 13

15 (2S)-1-[4-Fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)fenoxi]propan-2-amina (P13)



Etapa 1. Síntesis de 4-fluoro-1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (**C42**). Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (98 %, 530 mg, 0,74°mmol) a una mezcla de ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (10,0 g, 58,8°mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (6,75 ml, 65,0°mmol) y carbonato de potasio (16,3 g, 118°mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, manteniendo la temperatura del baño a <30 °C. Se añadió pentano (200 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: pentano) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 9,08 g, 41,2°mmol, 70 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 3H), 5,69-5,70 (m, 1H), 6,12-6,13 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,98 (dd a, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 9,0, 7,8, 3,1 Hz, 1H).

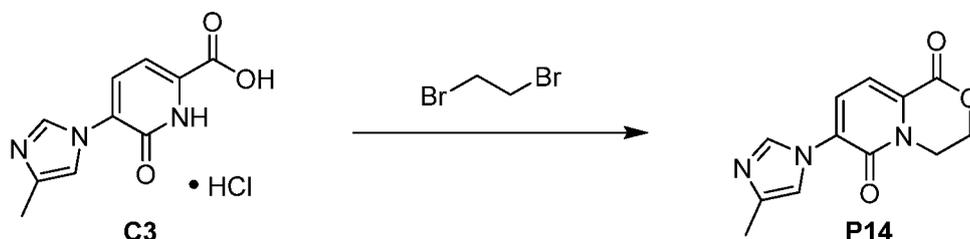
Etapa 2. Síntesis de 4-fluoro-1-metoxi-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benceno (**C43**). Se dividió 4-fluoro-1-metoxi-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (**C42**) (82 g, 370°mmol) en cuatro lotes; cada lote se disolvió en metanol (200 ml), se trató con paladio al 10 % sobre carbono (1 g, 10°mmol) y se hidrogenó a 344,74 kPa durante 15 minutos. Después de la filtración cuidadosa a través de Celite y el aclarado del lecho del filtro con metanol, los cuatro filtrados se combinaron y se concentraron al vacío, manteniendo la temperatura del baño a <25 °C. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 71,0 g, 320°mmol, 86 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,06-4,19 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 9,0, 7,8, 3,1 Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)fenol (**C44**). Se añadió tribromuro de boro (19,1 ml, 198°mmol) a una solución a -78 °C de 4-fluoro-1-metoxi-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benceno (**C43**) (20,0 g, 90,0°mmol) en diclorometano (400 ml). El baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 66 horas. Después, se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con agua (50 ml) mientras se purgaba en una trampa acuosa de carbonato de potasio. Cuando la reacción vigorosa había disminuido, se añadió agua adicional (300 ml) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, mientras se mantenía el baño de agua entre 23 °C y 35 °C. El producto se obtuvo en forma de un aceite, que contenía algunas impurezas por evaluación por RMN ¹H; éste se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 20,6 g, supuesto cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos de productos solamente: δ 1,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 3,98-4,12 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de (2S)-1-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)fenoxi]propan-2-amina (**P13**). Se añadió carbonato de cesio (28,6 g, 87,8°mmol) a una solución de 4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)fenol en bruto (**C44**) (6,00 g, 28,8°mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml). Después de la adición de metanosulfonato de (2S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propilo (**P12**) (7,5 g, 29,6°mmol), la mezcla de reacción se calentó en un baño de 60 °C de aceite durante 30 minutos, después se trató con **P12** adicional (7,5 g, 29,6°mmol) y se calentó durante 18 horas. En este punto, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con éter dietílico (150 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante (11,23 g) se disolvió en diclorometano (200 ml); se añadió ácido trifluoroacético (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de la retirada de los disolventes al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: acetato de etilo al 75 % en heptano, después, acetato de etilo, después metanol al 10 % en acetato de etilo) proporcionó el producto como una mezcla aproximadamente 1:1 de dos diastereómeros, según lo evaluado por ¹H RMN. Rendimiento: 5,44 g, 20,5°mmol, 71 %. CLEM *m/z* 266,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [1,31 (d, *J* = 6,6 Hz) y 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz), total 3H], 1,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,82-4,22 (m, 3H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H). También se obtuvo material enriquecido en el diastereoisómero de mayor R_f (1,10 g, 4,15°mmol, 14 %) y material enriquecido en el diastereoisómero de menor R_f (324 mg, 1,22°mmol, 4 %).

Preparación 14

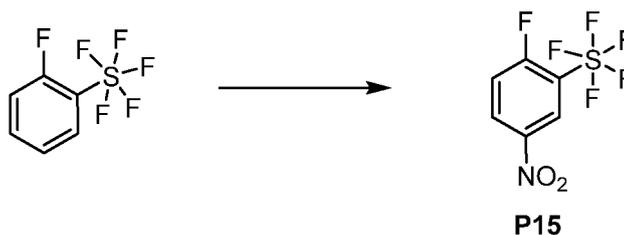
7-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-*c*][1,4]oxazina-1,6-diona (**P14**)



Se añadió *N,N*-dimetilformamida (850 ml) a una mezcla de sal de clorhidrato del ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (**C3**) (65 g, 250°mmol), 1,2-dibromoetano (52,5 g, 280°mmol) y carbonato de cesio (124 g, 381°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después de dejar que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar el producto. Rendimiento: 46,5 g, 190°mmol, 76 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,66-4,70 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,43 (cuarteto AB, *J*_{AB} = 7,7 Hz, Δ*v*_{AB} = 33,4 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

Preparación 15

1-Fluoro-4-nitro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benceno (**P15**)

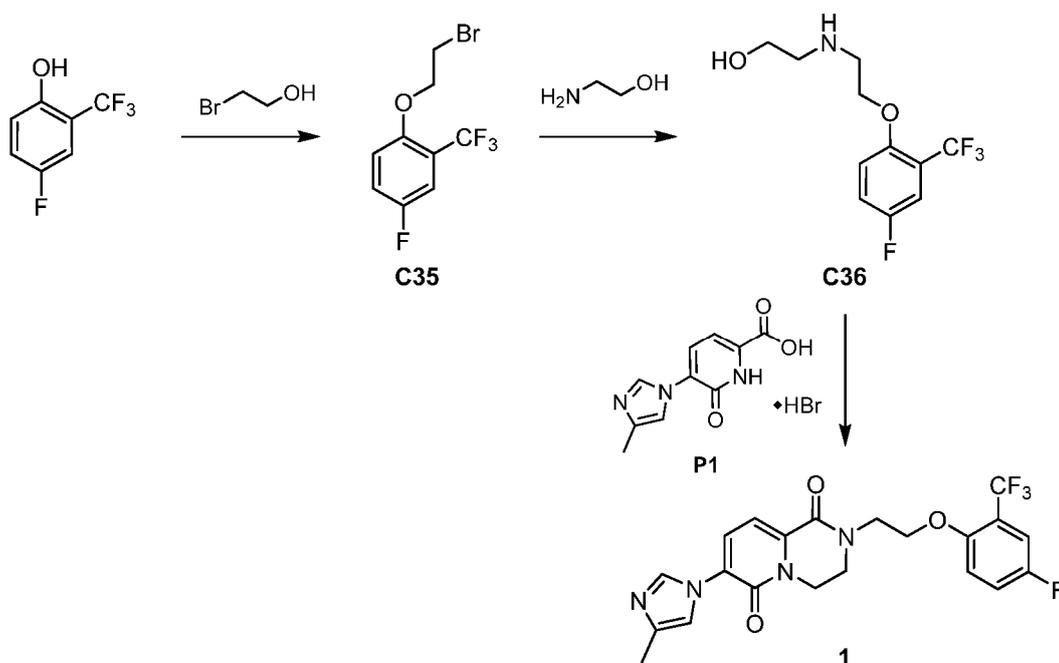


Una mezcla de 1-fluoro-2-(pentafluoro- λ^6 -sulfanyl)benzeno (2,00 g, 9,00 $^{\circ}$ mmol) y ácido sulfúrico (4 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico (4 ml) a la mezcla de reacción; después de 5 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (75 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. Después de la adición de un cristal de siembra, se obtuvo el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,99 g, 7,45 $^{\circ}$ mmol, 83 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd a, J = 10, 9 Hz, 1H), 8,46 (ddd a, J = 9,1, 3, 3 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 5,8, 2,7 Hz, 1H).

10 Ejemplos

Ejemplo 1

2-({2-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (1)



Etapa 1. Síntesis de 1-(2-bromoetoxi)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzeno (C35). Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol (1,05 g, 5,83 $^{\circ}$ mmol), 2-bromoetanol (0,62 ml, 8,7 $^{\circ}$ mmol) y trifetilfosfina (2,29 g, 8,73 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (94 %, 1,84 ml, 8,71 mmol) gota a gota durante 20 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (75 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 600 mg, 2,09 $^{\circ}$ mmol, 36 %. CGEM m/z 286. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,66 (dd, J = 6,6, 6,4 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 6,5, 6,4 Hz, 2H), 6,97 (dd a, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,32 (dd a, J = 8,3, 3,2 Hz, 1H).

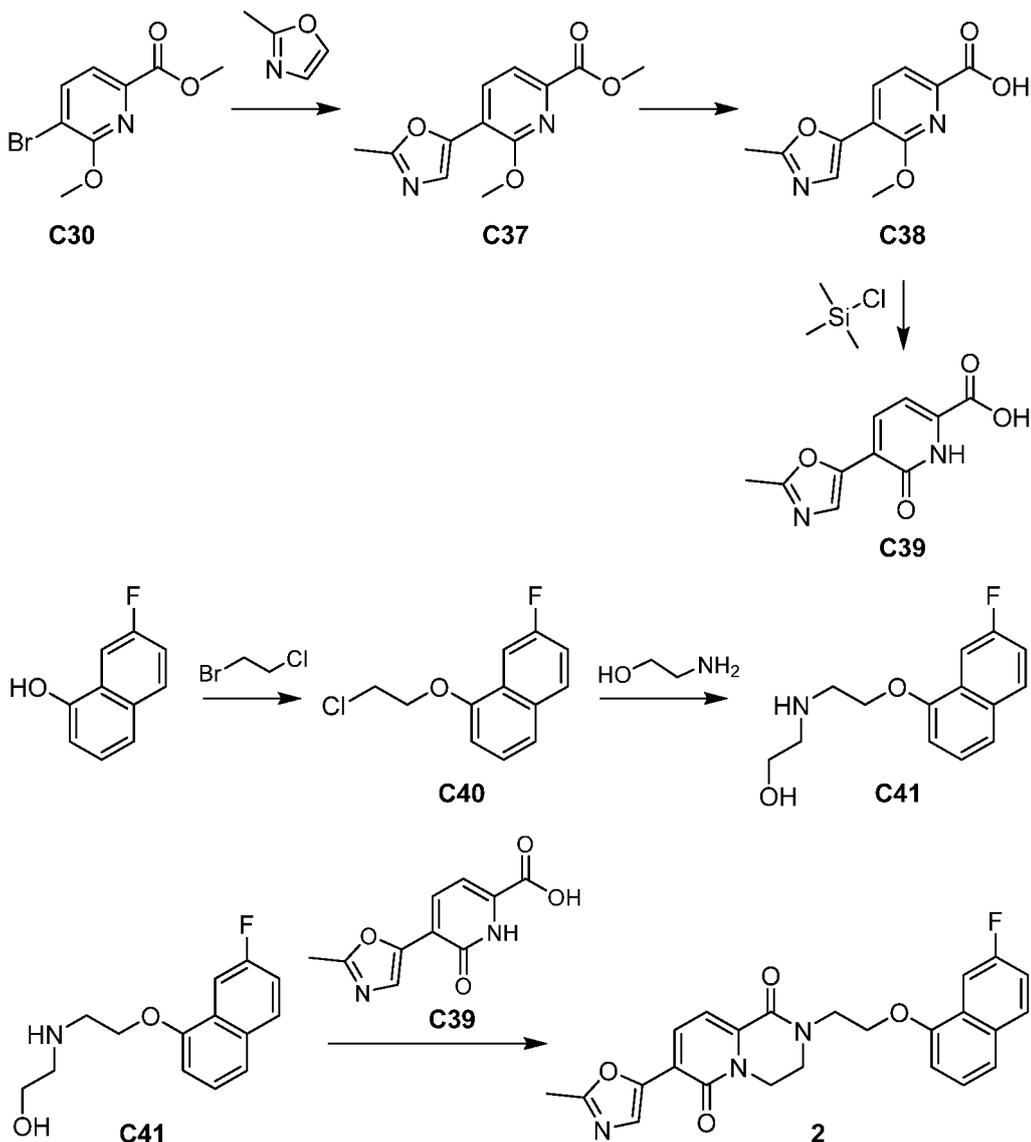
Etapa 2. Síntesis de 2-({2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}amino)etanol (C36). Una mezcla de 1-(2-bromoetoxi)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzeno (C35) (600 mg, 2,09 $^{\circ}$ mmol) y 2-aminoetanol (2,20 ml, 52,4 $^{\circ}$ mmol) se calentó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso (1 N, 50 ml, 4 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 550 mg, 2,06 $^{\circ}$ mmol, 99 %. CLEM m/z 268,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,80 (dd a, J = 5,5, 5,4 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 5,4, 5,2 Hz, 2H), 3,68 (dd a, J = 5,6, 5,4 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 7,22

(dd a, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 2H).

5 **Etapa 3. Síntesis de ácido 2-{2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-**
pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (1). Se combinaron ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-
 10 carboxílico, sal de bromhidrato 0,7 (P1) (201 mg, 0,729^ommol) y 2-({2-[4-fluoro-2-
 (trifluorometil)fenoxi]etil}amino)etanol (C36) (214 mg, 0,801^ommol) con diclorometano (15 ml) y *N,N*-
 diisopropiletilamina (0,508 ml, 2,92^ommol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió
 hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 97 %, 857 mg, 2,19^ommol) en una
 15 porción y la reacción se agitó durante 16 horas adicionales. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con
 diclorometano (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución de
 bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml),
 después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación se realizó dos veces
 usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente n.º 1: metanol del 0 % al 20 % en diclorometano; gradiente n.º 2:
 [amoníaco 2 N en metanol al 10 %/acetato de etilo al 90 %] del 0 % al 70 % en acetato de etilo) para proporcionar el
 compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 268 mg, 0,595^ommol, 82 %. CLEM m/z
 451,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,24 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,01 (dd, $J = 5,1, 5,1$ Hz,
 2H), 4,32-4,37 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,76 (d, $J =$
 7,8 Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 2

2-{2-[(7-Fluoronaftalen-1-il) ox]etil}-7-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (2)



20

Etapa 1: Síntesis del ácido 5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (C39).

- 5 A. Síntesis de 6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina-2-carboxilato de metilo (C37). Una mezcla de 2-metil-oxazol (2,41 g, 29,0^ommol), 5-bromo-6-metoxipiridina-2-carboxilato de metilo (C30) (1,51 g, 5,81^ommol), carbonato de potasio (finamente molido, 2,41 g, 17,4^ommol) y dímero de cloruro de alilpaladio (224 mg, 0,58^ommol) en 1,4-dioxano (11,6 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo seguido de etanol. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 10 % al 100 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 267 mg, 1,02^ommol, 18 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H).
- 10 B. Síntesis de ácido 6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina-2-carboxílico (C38). A una mezcla de 6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina-2-carboxilato de metilo (C37) (217 mg, 0,87^ommol) en tetrahidrofurano (8,7 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió hidróxido de litio (62,8 mg, 2,62^ommol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió hidróxido de litio adicional (62,8 mg, 2,62^ommol) y resina de intercambio iónico Amberlite IRC-50. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 173 mg, 0,74^ommol, 85 %. CLEM *m/z* 235,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,54 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 7,48 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H).
- 15 C. Síntesis de ácido 5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (C39). A una solución de ácido 6-metoxi-5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)piridina-2-carboxílico (C38) (173 mg, 0,74^ommol) en acetonitrilo anhidro (8,2 ml) a 0 °C se le añadieron yoduro de sodio (177 mg, 1,18^ommol) y cloruro de trimetilsililo (149 µl, 1,18^ommol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se inactivó con metanol, se concentró al vacío y se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) y pentano. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 25 90 mg, 0,41^ommol, 55 %. CLEM *m/z* 221,2 (M+1)

Etapa 2: Síntesis de 2-{{2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxil]etil}amino)etanol (C41).

- 30 A. Síntesis de 1-(2-cloroetoxi)-7-fluoronaftaleno (C40). A una solución de 7-fluoronaftalen-1-ol (500 mg, 3,08^ommol) en metil etil cetona (7,71 ml) se le añadieron carbonato de potasio (682 mg, 4,93^ommol) y 1-bromo-2-cloroetano (1,46 ml, 17,0^ommol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 10 % al 50 % en heptanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 429 mg, 1,59^ommol, 52 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, J = 8,9, 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd a, J = 8,2, 7,7 Hz, 1 H), 7,47 (d a, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,0, 5,7 Hz, 1 H), 7,91 (dd a, J = 10,6, 2,6 Hz, 1H).
- 35 B. Síntesis de 2-{{2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxil]etil}amino)etanol (C41). Una solución de 1-(2-cloroetoxi)-7-fluoronaftaleno (C40) (429 mg, 1,59^ommol) en *N,N*-dimetilformamida (8,9 ml) se trató con 2-aminoetanol (1,03 ml, 18,6^ommol) y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso (1 M), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 194 mg, 0,77^ommol, 48 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,92-2,97 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,34 (dd, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 10,5, 2,5 Hz, 1H).
- 40
- 45

Etapa 3: Síntesis de 2-{{2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxil]etil}-7-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (2). Se combinaron ácido 5-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico (C39) (45 mg, 0,20^ommol) y 2-{{2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxil]etil}amino)etanol (C41) (55,8 mg, 1,1^ommol) con diclorometano (4 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (178 µl, 1,02^ommol). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 97 %, 171 mg, 0,45^ommol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 50 % al 100 % en heptano, seguido de elución con metanol al 20 % en acetato de etilo) fue seguida por purificación cromatográfica líquida a alta presión (columna de sílice, 5 µm; gradiente: etanol al 5 % a 100 % en heptano), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 10 mg, 0,022^ommol, 11 %. CLEM *m/z* 434,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,64 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,39-4,47 (m, 4H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H).

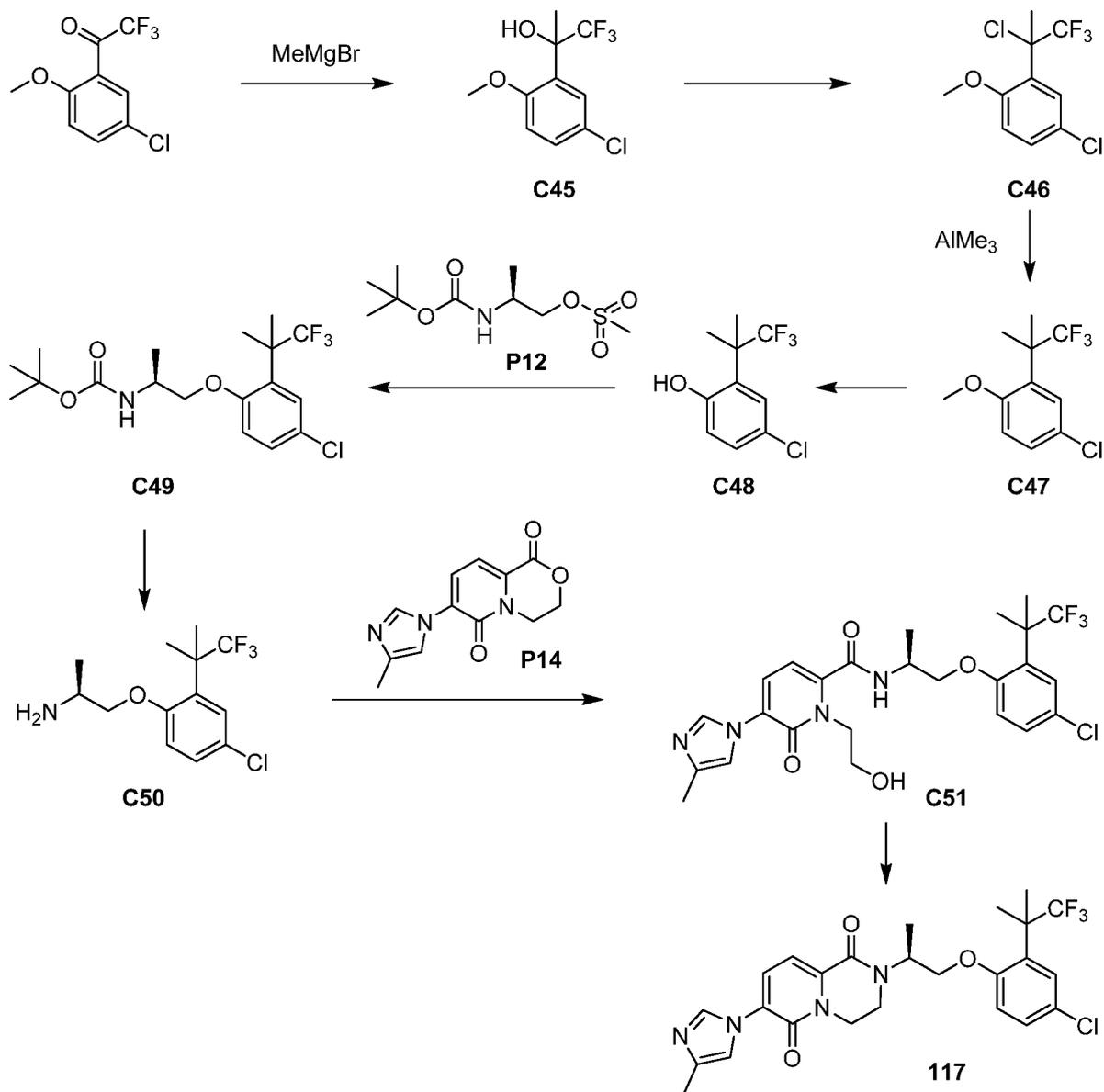
50

55

60

Ejemplo 117

2-((2S)-1-[4-Cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenoxi]propan-2-il)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**117**)



- 5 Etapa 1. Síntesis de 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (C45). Una solución de 1-(5-cloro-2-metoxifenil) 2,2,2-trifluoroetanon (3,00 g, 12,6^ommol) en tetrahidrofurano (30 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 6,29 ml, 18,9^ommol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Después de la reacción se hubier
- 10 de 5 minutos, se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro que contiene tetrahidrofurano residual (la relación molar de producto:tetrahidrofurano fue 2:1), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento corregido: 2,77 g, 10,9^ommol, 86 %. CGEM m/z 254 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,76 (s a, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,88 (s a, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H).
- 15

- Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-2-(2-cloro-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1-metoxibenceno (C46). Se trató 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (C45) (1,20 g, 4,71^ommol) con cloruro de tionilo (4 ml, 50^ommol), seguido de piridina (19,1 μl, 0,236^ommol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 horas, después se vertió en una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron
- 20

y se concentraron a presión reducida. Se determinó mediante RMN ¹H que el residuo era una mezcla de producto y un producto secundario alqueno derivado de la eliminación, en una relación aproximadamente de 4:1; éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CGEM *m/z* 272 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos de producto solamente: δ 2,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H).

5 Etapa 3. Síntesis de 4-cloro-1-metoxi-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)benzeno (C47). Una solución de 4-cloro-2-(2-cloro-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1-metoxibenceno (C46) (derivado de la etapa anterior, ≤4,71^ommol) en diclorometano (30 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió trimetilaluminio (2 M en hexanos, 7,32 ml, 14,6^ommol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, momento en el cual se enfrió a -78 °C y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho del filtro se lavó con diclorometano; los filtrados combinados se lavaron con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexanos) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 746 mg, 2,95^ommol, 63 % en 2 etapas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 3,83 (s, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H).

15 Etapa 4. Síntesis de 4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenol (C48). Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 16,8 ml, 16,8^ommol) gota a gota durante 10 minutos a una solución a -78 °C de 4-cloro-1-metoxi-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzeno (C47) (850 mg, 3,36^ommol) en diclorometano (10 ml). Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se inactivó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). El pH se ajustó a aproximadamente 5 con ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 515 mg, 2,16^ommol, 64 %. CGEM *m/z* 238 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (s a, 6H), 5,37 (s a, 1 H), 6,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,33-7,36 (m, 1H).

25 Etapa 5. Síntesis de {(2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenoxi]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (C49). Se añadió carbonato de cesio (2,05 g, 6,28^ommol) a una solución de 4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenol (C48) (500 mg, 2,10^ommol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadió metanosulfonato de (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propilo (P12) (0,53 g, 2,1^ommol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 30 minutos, se añadió P12 adicional (0,53 g, 2,1^ommol) y el calentamiento continuó durante 18 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 15 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 625 mg, 1,58^ommol, 75 %.

35 Etapa 6 Síntesis de (2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi]propan-2-amina (C50). Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de {(2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenoxi]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (C49) (600 mg, 1,52^ommol) en diclorometano (24 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 50 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color ámbar claro, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 433 mg, 1,46^ommol, 96 %. CLEM *m/z* 296,1, 298,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,67 (s a, 6H), 2,13 (s a, 2H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 3,79 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1 H), 3,86 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 8,9, 4,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1H).

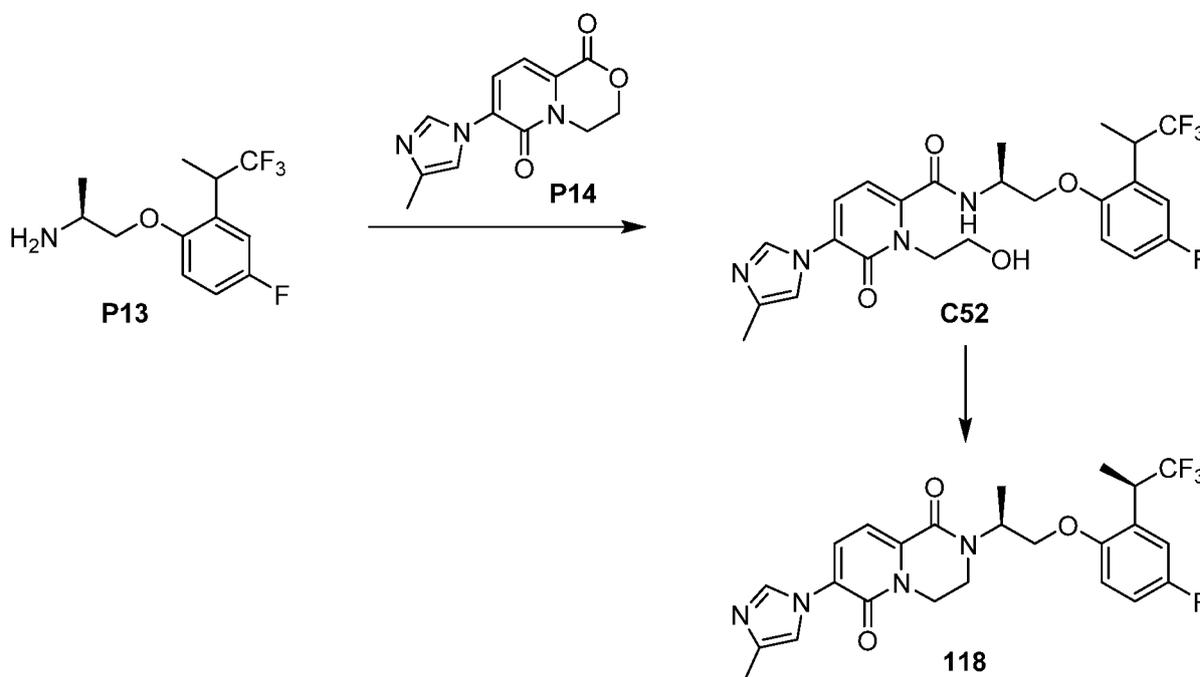
45 Etapa 7. Síntesis de N-{(2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il)fenoxi]propan-2-il}-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (C51). Se añadió aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (97 %, 398 mg, 1,51^ommol) en porciones durante 5 minutos a una solución de (2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi]propan-2-amina (C50) (400 mg, 1,51^ommol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Después se añadió 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazina-1,6-diona (P14) (555 mg, 2,26^ommol) en porciones durante un periodo de aproximadamente 5 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas, después de lo cual se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 1 ml). Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 690 mg, 1,28^ommol, 85 %. CLEM *m/z* 541,3, 543,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,69 (s a, 6H), 2,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 3,85 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,05 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 1 H), 4,14 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 9,6, 6,6 Hz, 1 H), 4,41 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,48-4,57 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

60 Etapa 8. Síntesis de 2-{(2S)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi]propan-2-il}-7-(4-metil-1H-imidazol-

1-*il*)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**117**). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (94 %, 0,314 ml, 1,49°mmol) a una mezcla de *N*-{(2*S*)-1-[4-cloro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metil-2-*il*)fenoxi]propan-2-*il*}-1-(2-hidroxi-*etil*)-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C51**) (671 mg, 1,24 mmol) y trifenilfosfina (390 mg, 1,49°mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: [(amoniaco 2 N en metanol) al 10 %/acetato de etilo al 90 %] del 0 % al 70 % en acetato de etilo), después, a través de HPLC quiral (columna: Phenomenex Cellulose-1, 5°µm; gradiente: etanol al 5 % a 100 % en heptano), para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido. Rendimiento: 409 mg, 0,782°mmol, 63 %. CLEM *m/z* 523,0, 525,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,59-1,62 (m, 6H), 2,35 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 3,59-3,72 (m, 2H), 4,03 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 10,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,11 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 10,0, 8,9 Hz, 1 H), 4,25 (ddd, *J* = 14,2, 8,1, 4,4 Hz, 1 H), 4,46 (ddd, *J* = 14,3, 6,4, 4,3 Hz, 1H), 5,16-5,26 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 a 7,19 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,36 (d ancho, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,48 (s a, 1H).

Ejemplo 118

15 2-[(2*S*)-1-[4-fluoro-2-[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-*il*]fenoxi]propan-2-*il*]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona(118)



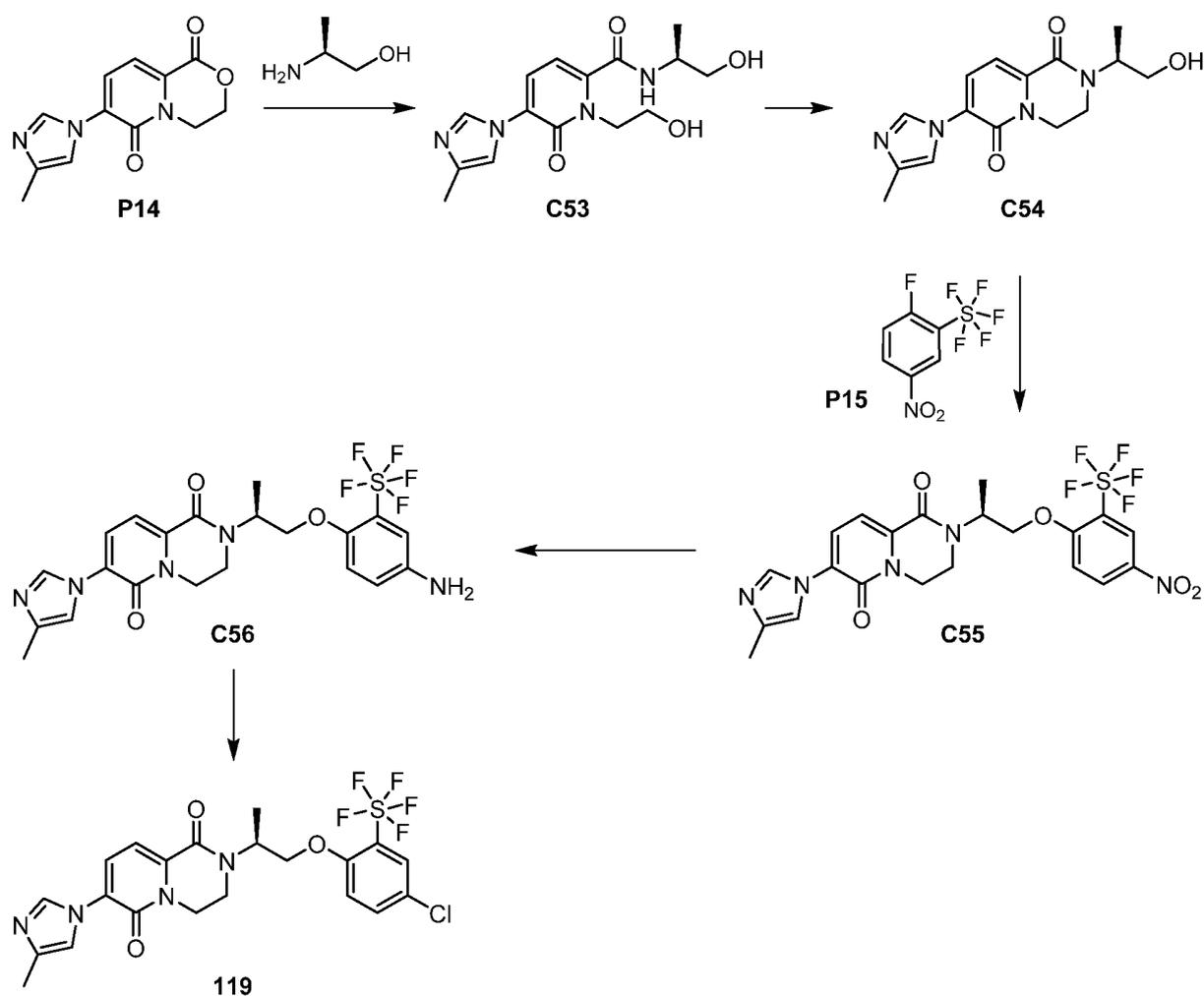
Etapa 1. Síntesis de *N*-{(2*S*)-1-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-*il*)fenoxi]propan-2-*il*}-1-(2-hidroxi-*etil*)-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C52**). Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 1,63 ml, 2,44°mmol) a una solución de (2*S*)-1-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-*il*)fenoxi]propan-2-amina (**P13**) (se usaron fracciones que se enriquecieron en el diastereómero de menor *R_f*, véase la etapa 4 de la Preparación 13; 324 mg, 1,22°mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de que el burbujeo vigoroso disminuyó, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-3,4-dihidropirido[2,1-*c*][1,4]oxazina-1,6-diona (**P14**) (299,7 mg, 1,222°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 horas. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó cuidadosamente con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja-castaño pegajoso. Este se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 430 mg, 0,84°mmol, 69 %. CLEM *m/z* 511,3 (M+1). A gran escala, el uso de hidruro de diisobutilaluminio tuvo menos éxito; en este caso, simplemente disolver **P13** y **P14** en metanol, hervir la solución hasta obtener un aceite espeso homogéneo y calentar a 110 °C proporcionaron resultados superiores.

Etapa 2. Síntesis de 2-[(2*S*)-1-[4-fluoro-2-[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-*il*]fenoxi]propan-2-*il*]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**118**). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (94 %, 0,229 ml, 1,09 mmol) a una solución de *N*-{(2*S*)-1-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-*il*)fenoxi]propan-2-*il*}-1-(2-hidroxi-*etil*)-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-*il*)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C52**) (430 mg, <0,84°mmol) y trifenilfosfina (98,5 %, 291 mg, 1,09°mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de

etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: acetato de etilo, después metanol al 10 % en acetato de etilo). Las fracciones que contenían el punto R_f más bajo se combinaron para proporcionar un sólido de color castaño (200 mg), que a juzgar por la RMN consistía en una mezcla de los diastereómeros del productos. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD), picos característicos: δ 1,29- 1,42 (m, 6H), 2,22-2,25 (m, 3H), 4,01-4,19 (m, 3H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,11-5,25 (m, 1 H), 6,99-7,12 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 8,27-8,32 (m, 1H). Este material se combinó con las fracciones que contenían el diastereómero del producto de mayor R_f , así como material relacionado derivado del material de partida enriquecido en el diastereómero de mayor R_f **P13** (véase la etapa 4 de la Preparación 13; 1,10 g, 4,15 $^{\circ}$ mmol) que se había sometido de manera similar a la etapa anterior y a esta reacción de Mitsunobu [RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 1,38-1,49 (m, 6H), 2,32-2,35 (m, 3H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), [7,52 (d, $J = 7,6$ Hz) y 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz), 1H total], 8,40-8,45 (m, 1H)]. La purificación de esta mezcla a través de cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiral Technologies Chiralpak® AD-H, 5 $^{\circ}$ dm; eluyente: metanol/dióxido de carbono 35:65, que contenía isopropilamina al 0,2 %) proporcionó un material (150 mg) que después se suspendió con éter dietílico (5 ml) y se filtró para proporcionar el producto. Rendimiento: 98 mg, 0,20 $^{\circ}$ mmol, 4 % en 2 etapas. La estereoquímica del grupo metilo adyacente al radical trifluorometilo se estableció mediante cristalografía de rayos X de cristal único sobre una muestra preparada de una manera relacionada. CLEM m/z 493,3 (M+1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,36-1,40 (m, 6H), 2,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 3,64 (ddd, $J = 13,6, 8,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 13,6, 6,9, 4,1$ Hz, 1H), 4,01-4,17 (m, 3H), 4,22-4,37 (m, 2H), 5,15-5,25 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 119

2-((2S)-1-[4-cloro-2-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**119**)



Etapa 1. Síntesis de 1-(2-hidroxi-etil)-N-[(2S)-1-hidroxi-propan-2-il]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C53**). Una mezcla de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazina-

1,6-diona (**P14**) (1,440 g, 5,872°mmol) y (2S)-2-aminopropan-1-ol (1,714 g, 22,82°mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 85 °C durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con acetonitrilo adicional (10 ml). La filtración y el aclarado con acetonitrilo (10 ml) proporcionaron el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,62 g, 5,06°mmol, 86 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,89-4,01 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 2H), 4,80 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,67 (d ancho, J = 8,3 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 2-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C54**). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (95 %, 2,58 ml, 12,7°mmol) a una solución de 1-(2-hidroxi-etil)-N-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C53**) (1,622 mg, 5,063°mmol) y trifetilfosfina (3,35 g, 12,7°mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: acetato de etilo, seguido de metanol al 5 %, después al 10 %, después al 25 % en acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío hasta casi sequedad, después, se separaron en fases con acetato de etilo y se dejaron reposar. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 446 mg, 1,48°mmol, 29 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,15 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,14-4,28 (m, 2H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,40-7,42 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S)-1-[4-nitro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C55**). Se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1 M, 1,97 ml, 1,97°mmol) a una suspensión de 2-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C54**) (541 mg, 1,79°mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Se añadió una solución de 1-fluoro-4-nitro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil) benceno (**P15**) (478 mg, 1,79 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. En ese punto, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: acetato de etilo, después metanol al 10 % en acetato de 10 %) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 695 mg, 1,26°mmol, 70 %. CLEM *m/z* 550,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,34 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,30-4,47 (m, 4H), 4,99-5,08 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,71 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 2-[(2S)-1-[4-amino-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C56**). Una mezcla de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S)-1-[4-nitro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C55**) (790 mg, 1,44°mmol) y etanol (10 ml) se calentó a 55 °C. Se añadieron polvo de hierro (99 %, 243 mg, 4,31°mmol) y una solución de cloruro de amonio (462 mg, 8,64°mmol) en agua (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se trató con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se filtró a través de Celite. El lecho de filtro se aclaró con agua y acetato de etilo; la porción orgánica del filtrado se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: metanol del 5 % al 10 % en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo claro. Rendimiento: 507 mg, 0,98°mmol, 68 %. CLEM *m/z* 520,2 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,71-3,79 (m, 1H) 3,85-3,92 (m, 1 H), 4,05 (dd, J = 9,6, 5,5 Hz, 1 H), 4,99-5,08 (m, 1 H), 6,80 (dd, mitad del patrón ABX, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (d ancho, mitad del cuarteto AB, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

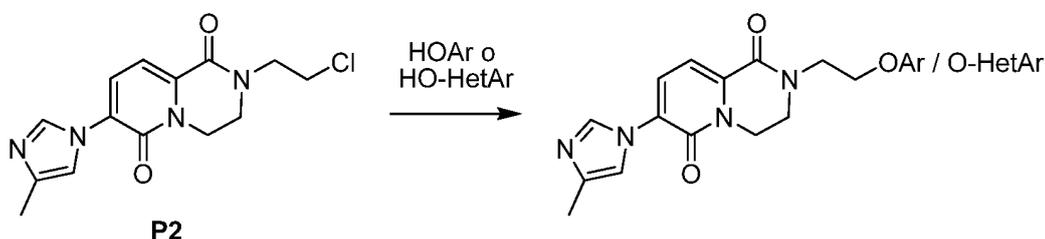
Etapa 5. Síntesis de 2-[(2S)-1-[4-cloro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**119**). Una solución de 2-[(2S)-1-[4-amino-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenoxi]propan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C56**) (507 mg, 0,976°mmol) en una mezcla de acetona (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml) se enfrió a -8 °C. Se añadió una solución de nitrito de sodio (67,3 mg, 0,975°mmol) en agua (5 ml), el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de color naranja resultante se enfrió a -2 °C y se añadió cloruro de cobre (I) (99 mg, 1,0°mmol). Después de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se añadió gota a gota hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH alcanzó aproximadamente 8. La mezcla de color azul brillante se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de hidróxido de amonio concentrado y agua (aproximadamente 30 ml) hasta que la fase acuosa fue esencialmente incolora. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se realizó primero por HPLC (Columna: Phenomenex Luna C18, 5°µm; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en metanol; gradiente: B del 5 % al 95 %) para proporcionar 315 mg del producto, que se presumen una sal de formiato, en forma de una goma de color naranja claro. Este material se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se

lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. Este se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: metanol al 5 %, después al 10 % en acetato de etilo); el material deseado se volvió a concentrar en éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 217 mg, 0,403^ommol, 41 %. CLEM *m/z* 539,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 3,75 (ddd, mitad del patrón ABXY, *J* = 13,5, 7,6, 4,2 Hz, 1H), 3,83 (ddd, mitad del patrón ABXY, *J* = 13,5, 7,2, 4,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 2H), 4,39 (ddd, mitad del patrón ABXY, *J* = 14,3, 7,2, 4,2 Hz, 1H), 4,99-5,08 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H).

10 MÉTODOS

Método A

Preparación de 2-[2-(ariloxi)etil] y 2-[2-(heteroariloxi)etil] 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-dionas

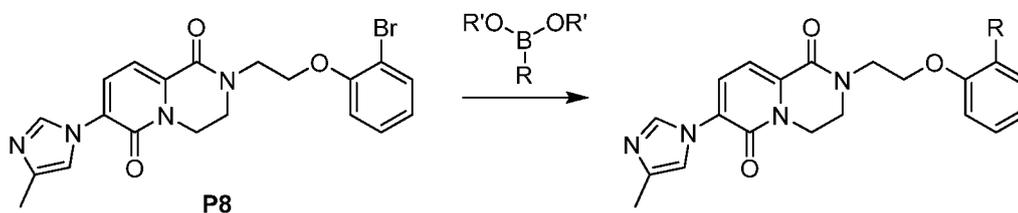


15 Se combinaron 2-(2-cloroetil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**P2**) (10-20 mg) y un reactivo de hidroxiarilo o hidroxiheteroarilo (1-4 equivalentes), en dimetil sulfóxido (concentración de **P2** 0,06-0,08 M). Después de la adición de carbonato de potasio (3,5 equivalentes), la mezcla de reacción se calentó a 100 °C hasta que la reacción se consideró completa mediante análisis CLEM (en general de 1-3 horas). La mezcla se enfrió después a la temperatura ambiente y se filtró; el filtrado se concentró al vacío y purificó usando cromatografía sobre gel de sílice o por HPLC de fase inversa con un gradiente apropiado usando uno de los siguientes sistemas:

- 25 a) Columna: Waters Sunfire C18, 5^oµm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v);
 b) Columna: Waters XBridge C18, 5^oµm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v);
 c) Columna: Waters Sunfire C18 19x100, 5^oµm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: Ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo (v/v)

Método B

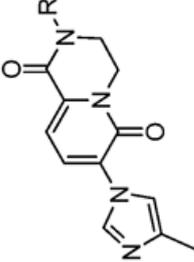
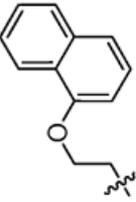
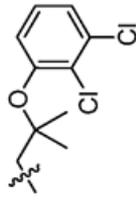
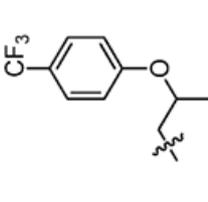
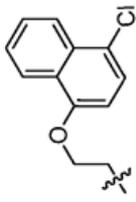
30 Preparación de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-(fenoxi)etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-dionas *orto*-sustituidas por medio de acoplamiento de Suzuki



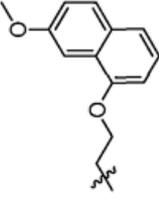
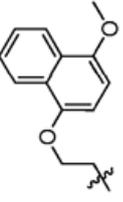
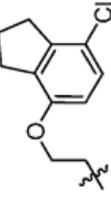
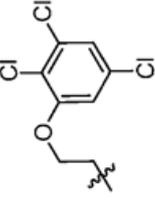
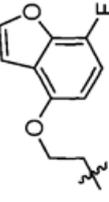
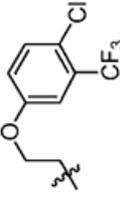
35 El ácido borónico (72^oµmol) se pesó en un vial y se añadió una solución de 2-[2-(2-bromofenoxy)etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**P8**) (26,5 mg, 0,060^ommol) en 1,4-dioxano (750 µl). A continuación, se añadió una solución de carbonato de cesio (43,2 mg, 0,12^ommol) en agua (150 µl) y se burbujó nitrógeno a través de la reacción. Después, se añadió dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (2 mg, 0,003^ommol), se burbujó nitrógeno a través de la reacción y se tapó el vial y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se filtró; el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las purificaciones se realizaron usando un gradiente apropiado ya sea en una columna DIKMA Diamonsil(2) C18 (5^oµm) o en una columna Boston Symmetrix C18 ODS-H (5^oµm), conteniendo las fase móviles acuosas y de acetonitrilo, cada una, ácido fórmico al 0,225 %.

40

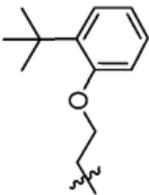
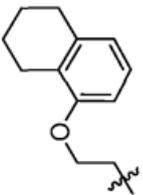
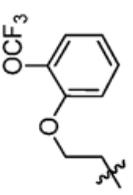
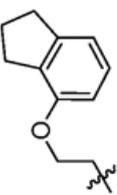
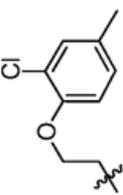
Tabla 1

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
				
3		Preparación 3, Ej. 1	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[2-(1-naftiloxi)etil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,28 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 4,01-4,05 (m, 2H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 5,1, 4,5 Hz, 2H), 4,37-4,41 (m, 2H), 4,46 (dd, <i>J</i> = 5,0, 4,6 Hz, 2H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,11-8,16 (m, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H); 415,1
4		Ej. 11	2-[2-(2,3-diclorofenoxy)-2-metilpropil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	1,42 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,08-4,13 (m, 2H), 4,37-4,42 (m, 2H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H); 461,2
5		Ej. 12	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,51 min ^{4e} ; 447,2
6		Procedimiento A	2-[2-[(4-cloro-1-naftil)oxi]etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,62 min ^{4e} ; 449,2, 451,2

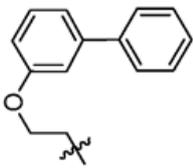
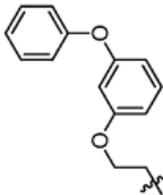
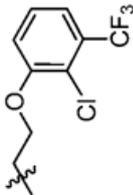
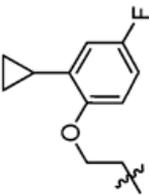
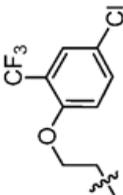
(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
7		Procedimiento A	2-((7-metoxi-1-naftil)oxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,42 min ^{4e} , 445,2
8		Procedimiento A	2-((4-metoxi-1-naftil)oxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,19 min ^{4e} , 445,2
9		Procedimiento A ³	2-((7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,34 min ^{4e} , 439,2, 441,2
10		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-((2,3,5-triclorofenoxijetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,42 min ^{4e} , 466,9
11		Procedimiento A ⁴	2-((7-fluoro-1-benzofuran-4-il)oxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,12 min ^{4e} , 423,0
12		Procedimiento A	2-((2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,41 min ^{4e} , 466,9, 468,9

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
13		Procedimiento A	2-[2-(2-ferroc-butylphenoxy)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,33 min ^{4e} ; 421,3
14		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,38 min ^{4e} ; 419,0
15		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,37 min ^{4e} ; 449,2
16		Procedimiento A	2-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,16 min ^{4e} ; 405,2
17		Procedimiento A	2-[2-(2-cloro-4-metilfenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,18 min ^{4e} ; 413,0; 415,0

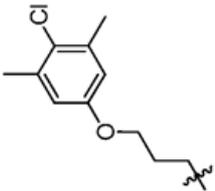
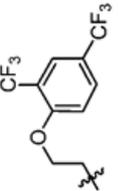
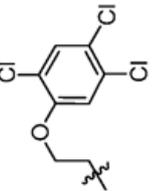
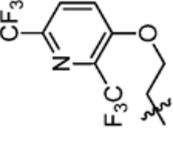
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
18		Procedimiento A	2-[(2-bifenil-3-iloxy)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,38 min ⁴⁹ ; 441,0
19		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(3-fenoxifenoxi)etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,62 min ⁴⁹ ; 457,3
20		Procedimiento A	2-[2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,47 min ⁴⁹ ; 467,2, 469,1
21		Procedimiento A ⁵	2-[2-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,43 min ⁴⁹ ; 423,2
22		Preparación 8 ⁶	2-[2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 2,24 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,90-3,94 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 5,1, 5,0 Hz, 2H), 4,32-4,39 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 467,1

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
23		Procedimiento A ⁷	2-[2-(2,3-dicloro-4-fluorofenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,44 min ⁴⁹ ; 451,1, 453,1
24		Procedimiento A ⁸	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(3-metilisotiazol-5-il)fenoxi]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,04 min ⁴⁹ ; 462,0
25		Procedimiento A ⁹	2-[2-(2-ciclobutilfenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,36 min ⁴⁹ ; 419,0
26		Procedimiento A ¹⁰	2-[2-(dibenzo[b,d]furan-4-iloxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,35 min ⁴⁹ ; 454,9
27		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(2,3,4-triclorofenoxi)etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 2,29 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 4H), 4,30 (dd, J = 4,9, 4,6 Hz, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H); 467

(continuación)

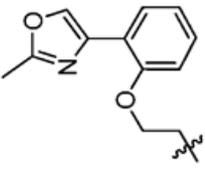
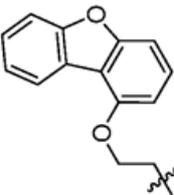
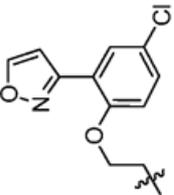
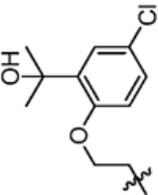
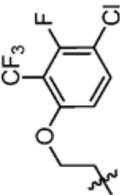
Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
28		Ej. 1	2-[3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,68 min ⁴⁹ ; 441,2, 443,2
29		Procedimiento A ¹¹	2-[2-[2,4-bis(trifluorometil)fenoxi]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,62 min ⁴⁹ ; 501,2
30		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(2,4,5-triclorofenoxi)etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,62 min ⁴⁹ ; 467,1, 469,1, 471,1
31		Procedimiento A	2-(2-[[2,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,46 min ⁴⁹ ; 502,3

(continuación)

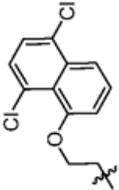
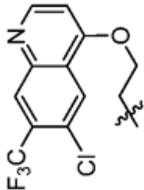
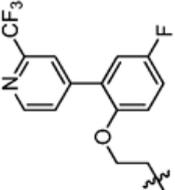
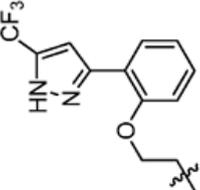
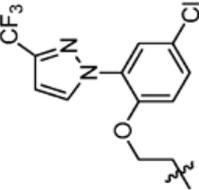
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
32		Ej. 1	2-[3-(2- <i>tert</i> -butilfenoxi)propil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,76 min ⁴⁹ ; 435,2
33		Ej. 1	2-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,11 min ⁴⁹ ; 433,1, 435,1
34		Ej. 1	2-[2-(bifenil-2-iloxi)etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	0,85 min ⁵⁰ ; 441,5
35		Procedimiento A ¹²	2-[2-[2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,53 min ⁴⁹ ; 485,2, 487,2
36		Procedimiento A	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]etil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,33 min ⁵¹ ; 462,2

(continuación)				
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
37		Procedimiento A ¹³	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-(4-metilisotiazol-5-il)fenoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,28 min ⁴⁸ ; 462,2
38		Procedimiento A ¹⁴	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-(4-metil-2-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]fenoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,61 min ⁴⁸ ; 514,3
39		Procedimiento A ¹⁴	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-(2-[5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]fenoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,45 min ⁴⁸ ; 500,3
40		Ej. 1; P3	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-(2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxietil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,28 (s a, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 5, 5 Hz, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 5, 5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 516,2

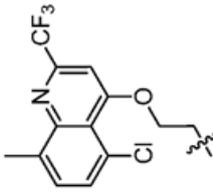
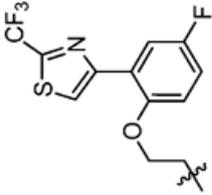
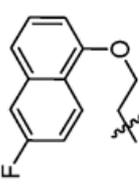
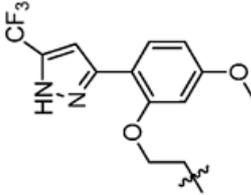
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
41		Procedimiento A ¹⁵	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{2-[2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenoxi]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,21 min ⁵¹ ; 446,3
42		Procedimiento A	2-[2-(dibenzo[<i>b,d</i>]furan-1-iloxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,57 min ⁴⁹ ; 455,3
43		Procedimiento A ¹⁶	2-[2-(4-cloro-2-isoxazol-3-ilfenoxi)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,39 min ⁴⁹ ; 466,2, 468,2
44		Procedimiento A ¹⁷	2-[2-[4-cloro-2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,19 min ⁴⁹ ; 457,3, 459,3
45		Procedimiento A ¹⁸	2-[2-[4-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,59 min ⁴⁹ ; 485,2, 487,3

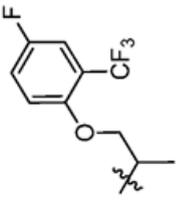
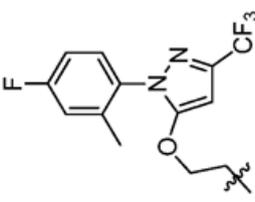
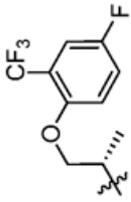
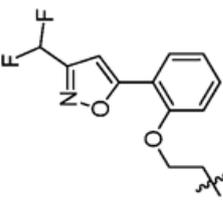
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
46		Procedimiento A	2-2-([5,8-dicloro-1-naftiloxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,73 min ⁴⁹ ; 483,2, 485,2
47		Procedimiento A	2-2-([5-cloro-7-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,04 min ⁴⁹ ; 518,3
48		Procedimiento A ¹⁹	2-2-([4-fluoro-2-([2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenoxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,30 min ⁴⁹ ; 528,2
49		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-([5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenoxijetil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,45 min ⁴⁹ ; 499,1
50		Procedimiento A ²⁰	2-2-(4-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenoxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	3,63 min ⁴⁹ ; 533,0, 535,0

(continuación)

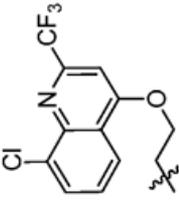
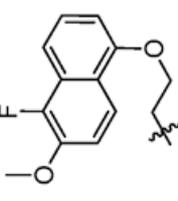
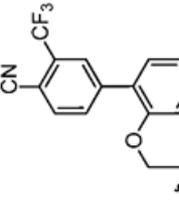
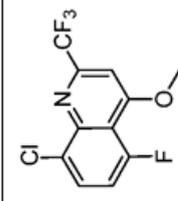
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
51		Procedimiento A	2-(2-((5-cloro-6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,87 min ⁴⁹ ; 532,3, 534,3
52		Ej. 1, Preparación 3	2-(2-(4-fluoro-2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,29 (s a, 3H), 3,71-3,75 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 5,5 Hz, 2H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 5, 5 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,25-7,27 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,3, 3,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1 Hz, 1H); 534,2
53		Procedimiento A	2-(2-((6-fluoro-1-naftil)oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,47 min ⁴⁹ ; 433,3
54		Procedimiento A ²¹	2-(2-(5-metoxi-2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenoxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,47 min ⁴⁹ ; 529,1

(continuación)

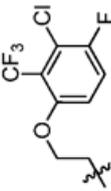
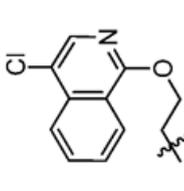
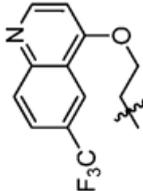
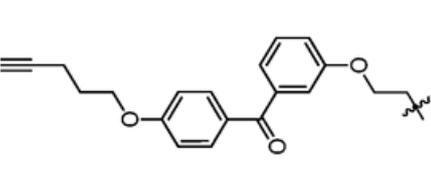
Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
55		Ej. 1 ²²	2-(2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,28 (s a, 3H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 4H), 5,01-5,11 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H); 465,0
56		Procedimiento A ²³	2-(2-[[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,49 min ⁴⁹ ; 531,3
57		Ej. 1; P4	2-((1S)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) 8 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,20-4,38 (m, 4H), 5,02-5,12 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 465,2
58		Procedimiento A	2-(2-[2-[3-(difluorometil)isoxazol-5-il]fenoxi]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,39 min ⁴⁹ ; 482,3

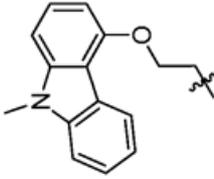
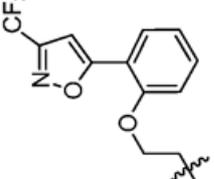
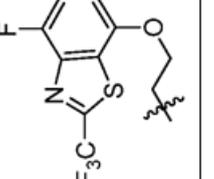
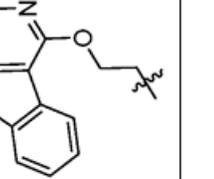
(continuación)					
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)	
59		Procedimiento A ²¹	2-(2-(4-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]fenoxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,64 min ⁴⁸ ; 533,0, 535,0	
60		Procedimiento A	2-(2-[(5-metoxi-1-naftil)oxi]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,47 min ⁴⁸ ; 445,3	
61		Procedimiento A	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-[(7-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi)etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,24 min ⁵¹ ; 484,1	
62		Procedimiento A ²⁴	2-(2-[(6-cloro-8-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,91 min ⁴⁸ ; 532,3, 534,3	

(continuación)

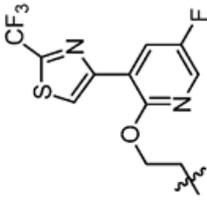
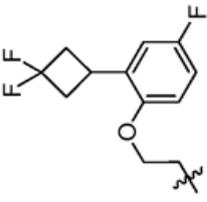
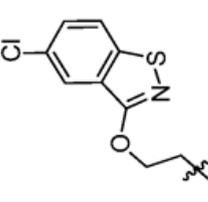
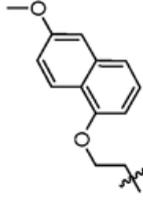
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
63		Procedimiento A	2-(2-[[8-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,63 min ^{4e} ; 518,3, 520,3
64		Procedimiento A ²⁵	2-[2-[[5-fluoro-6-metoxi-1-naftil]oxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,48 min ^{4e} ; 463,3
65		Procedimiento A ²⁶	2'-[2-[7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]etoxi]-3-(trifluorometil)bifenil-4-carbonitrilo	2,66 min ^{4e} ; 534,1
66		Procedimiento A ²⁴	2-(2-[[8-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]oxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,65 min ^{4e} ; 536,3, 538,3

(continuación)

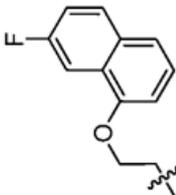
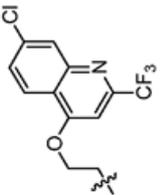
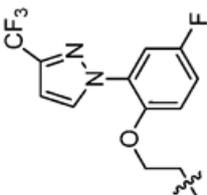
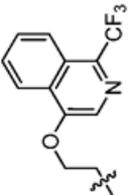
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
67		Procedimiento A ²⁷	2-{2-[3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxijetil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,27 min ⁴⁸ ; 484,9, 486,9
68		Ej. 128	2-{2-[(4-cloroisquinolin-1-il)oxijetil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,48 min ⁴⁸ ; 450,3, 452,3
69		Procedimiento A	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-(2-[(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)oxijetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,14 min ⁵¹ ; 484,0
70		Ej. 129	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-(2-{3-[4-(pent-4-in-1-iloxi)benzoi]fenoxijetil}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	1,99-2,09 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,42-2,48 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,14 (s a, 1 H), 7,26-7,47 (m, 5H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,79-7,83 (m, 2H), 8,23 (s a, 1H); 551,3

(continuación)					
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)	
71		Procedimiento A ³⁰	2-[2-[(9-metil-9 <i>H</i> -carbazol-4-il)oxi]etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,11 min ⁴⁹ ; 468,1	
72		Procedimiento A; P5	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-(2-{2-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,29 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 3,79-3,84 (m, 2H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 5,3, 4,9 Hz, 2H), 4,31-4,35 (m, 2H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 5,3, 4,9 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d a, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H); 500,2	
73		Procedimiento A; P6	2-(2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il]oxi)etil)-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,29 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 5,0, 4,8 Hz, 2H), 4,41-4,48 (m, 4H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H); 508,2	
74		Ej. 1 ³¹	2-[2-([1]benzofuro[3,2- <i>c</i>]píridin-1-il)oxi]etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,28 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 3H), 3,85-3,89 (m, 2H), 4,15-4,19 (m, 2H), 4,31-4,35 (m, 2H), 4,89-4,92 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 0,9, 0,8 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, <i>J</i> = 7,7, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 H), 8,21 (d a, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H); 456,3	

(continuación)

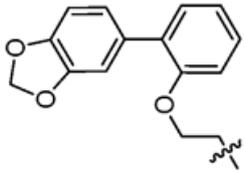
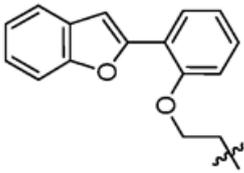
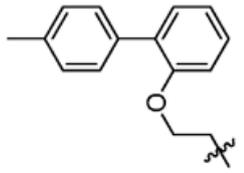
Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
75		Ej. 1 ³²	2-((2-((5-fluoro-3-((2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-yl)piridin-2-yl)oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,28 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,72-3,77 (m, 2H), 4,14-4,18 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 2H), 4,71-4,75 (m, 2H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1H); 535,1
76		Procedimiento A; P7	2-((2-((3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenoxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,52 min ⁴⁹ ; 473,1
77		Procedimiento A	2-((2-((5-cloro-1,2-benzisotiazol-3-yl)oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,85-3,89 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,35-4,39 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 2,0, 0,6 Hz, 1 H), 8,28 (d a, J = 1,0 Hz, 1H); 456,2
78		Procedimiento A	2-((2-((6-metoxi-1-naftil)oxi)etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,37 min ⁴⁹ ; 445,3

(continuación)				
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
79		Procedimiento A ³³	2-[2-(dibenzo[<i>b</i> , <i>d</i>]fien-1-iloxi)etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,51 min ⁴⁹ ; 471,0
80		Procedimiento A ³⁴	2-(2-[7-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]oxi)etil)-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,50 min ⁴⁹ ; 508,0
81		Procedimiento A ³⁵	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-(2-{3-[3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,44 min ⁴⁹ ; 499,0
82		Procedimiento A	2-[2-[(5-cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,30 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,10 (dd, <i>J</i> = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,75 (dd, <i>J</i> = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 7,14 (s a, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por un pico de disolvente), 7,40 (d a, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 8,27 (d a, <i>J</i> = 1 Hz, 1H); 440,2, 442,2

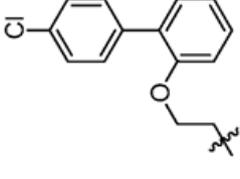
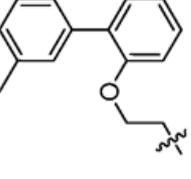
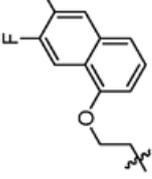
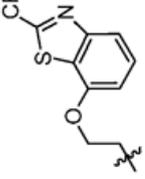
(continuación)				
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
83		Procedimiento A; Ejemplo 2 para fenol	2-{2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,27 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,96-4,01 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 5,1, 4,6 Hz, 2H), 4,36-4,41 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 5,1, 4,7 Hz, 2H), 6,84 (d a, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d ad, J = 10,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,0, 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 433
84		Procedimiento A	2-(2-[(7-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,31 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 5,1, 4,9 Hz, 2H), 4,40-4,45 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 5,1, 4,9 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s a, 1H); 518,2
85		Procedimiento A ³⁵	2-(2-[(4-fluoro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenoxijetil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,13 min ⁴⁶ ; 517,0
86		Procedimiento A ³⁶	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-[(1-(trifluorometil)isouinolin-4-il)oxijetil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,41 min ⁴⁶ ; 484,3

(continuación)					
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)	
87		Procedimiento A ³⁷	2-{2-[(4-fluorodibenzofurano-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,28 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 5,1, 4,9 Hz, 2H), 4,35-4,39 (m, 2H), 4,49 (dd, <i>J</i> = 5,1, 4,9 Hz, 2H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,63 (da, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 1,4, 0,6 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H); 473	2,78 min ⁵² ; 459
88		Procedimiento B	2-{2-[(3'-fluorobifenil-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato		
89		Procedimiento B	2-{2-[(4'-fluorobifenil-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato		2,76 min ⁵² ; 459
90		Procedimiento B	2'-{2-[7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazin-2-iljetoxi]bifenil-4-carbonitrilo, sal de formiato		2,65 min ⁵² ; 466

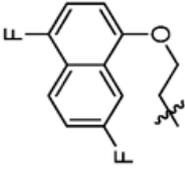
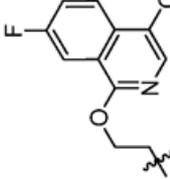
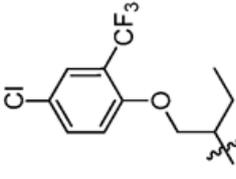
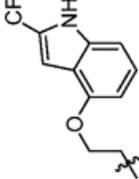
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
91		Procedimiento B	2-[2-[(1,3-benzodioxol-5-il)fenoxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona, sal de formiato	2,74 min ⁵² ; 485
92		Procedimiento B	2-[2-[(1-benzofuran-2-il)fenoxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona, sal de formiato	2,92 min ⁵² ; 481
93		Procedimiento B	2-[2-[(4'-metilbifenil-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona, sal de formiato	2,86 min ⁵² ; 455

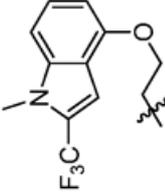
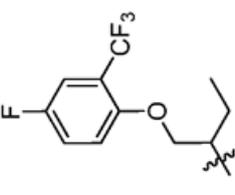
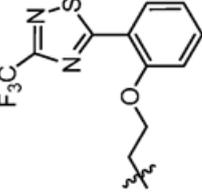
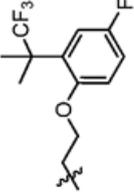
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
94		Procedimiento B	2-{2-[(4'-clorobifenil-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato	2,85 min ⁵² ; 475
95		Procedimiento B	2-{2-[(3'-metilbifenil-2-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato	2,86 min ⁵² ; 455
96		Procedimiento A ³⁸	2-{2-[(6,7-difluoronafalen-1-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,53 min ⁴⁹ ; 451,2
97		Procedimiento A; P9	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-[(2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il)oxijetil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,31 min ⁴⁹ ; 490,0

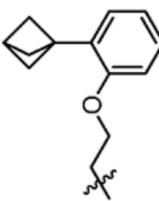
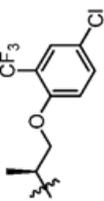
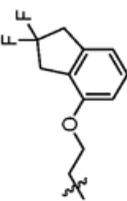
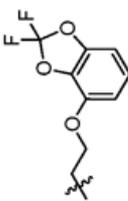
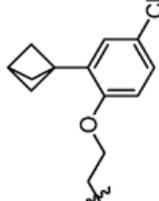
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
98		Procedimiento A ³⁹	2-{2-[(4,7-difluoronaftalen-1-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,28 (s a, 3H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Hz, 2H), 4,37-4,44 (m, 4H), 6,73 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 10,0, 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H); 451,5
99		Ej. 1 ²⁸	2-{2-[(4-cloro-7-fluoroisquinolin-1-il)oxijetil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,51 min ⁴⁶ ; 468,2, 470,2
100		Ej. 1 ⁴⁰	2-{1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]butan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato	2,70 min ⁴⁶ ; 495,3, 497,3
101		Preparación 3 ⁴¹ , Ej. 1	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-[(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)oxijetil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,34 min ⁴⁶ ; 472,2

(continuación)

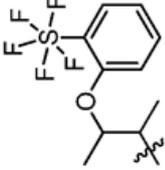
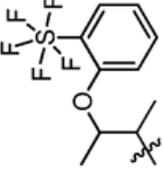
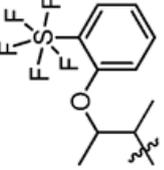
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
102		Procedimiento A ⁴²	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-([1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il]oxietil))-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,60 min ⁴⁶ ; 486,2
103		Ej. 1 ⁴⁰	2-((1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]butan-2-il)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il))-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 2H), 4,75-4,83 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H); 479,2
104		Procedimiento A ⁴³	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(2-((2-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)fenoxi)etil))-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,36 (s, 3H), 3,86-3,91 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 2H), 4,33-4,38 (m, 2H), 4,67 (dd, J = 5,5, 5,4 Hz, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,24 (ddd a, J = 8,7, 1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,4, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,48-8,53 (m, 2H); 517,2
105		Procedimiento A ⁴⁴	2-((2-((4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi)etil))-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il))-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	Picos característicos: 1,67 (s a, 6H), 2,57 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 4,01-4,06 (m, 2H), 4,24-4,28 (dd, J = 5,5 Hz, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 11,3 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 493,1

(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
106		Procedimiento A ⁴⁵	2-[2-[2-(bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)fenoxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona	2,14 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 3,86-3,91 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 5,2, 5,0 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 5,2, 4,9 Hz, 2H), 4,34-4,39 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,92 (ddd, J = 7,4, 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,37 (s a, 1H); 431,1
107		Ej. 1 ⁴⁶	2-[(2S)-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona	2,46 min ⁴⁶ ; 481,0
108		Procedimiento A ⁴⁷	2-[2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona	2,00 min ⁴⁸ ; 441,0
109		Procedimiento A ⁴⁸	2-[2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona	2,49 (s, 3H), 3,95-4,03 (m, 4H), 4,38-4,45 (m, 4H), 6,69 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H, supuesto: parcialmente oscurecido con un pico de disolvente), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,08 (s a, 1H); 445,0
110		Procedimiento A ⁵³	2-[2-[2-(bicyclo[1.1.1]pent-1-il)-4-clorofenoxietil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido]1,2-alpirazina-1,6-diona	2,47 min ⁴⁹ ; 465,1, 467,1

(continuación)					
Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa m/z (M+1) (a menos que se indique lo contrario)	
120		C54 ⁵⁴	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S)-1-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanyl)fenoxi]propan-2-il]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,75 (ddd, mitad del patrón ABXY, J = 13,6, 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 3,86 (ddd, mitad del patrón ABXY, J = 13,3, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1H), 4,24-4,35 (m, 2H), 4,39 (ddd, mitad del patrón ABXY, J = 14,6, 7,0, 4,0 Hz, 1 H), 5,00-5,11 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,14 (s a, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,76 (d a, J = 8 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H); 505,0	
121		P1 ⁵⁵	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S)-1-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanyl)fenoxi]propan-2-il]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,74 minutos ⁴⁶ ; 437,2	
122		Procedimiento A; P2 ⁵⁶	2-[(4-fluoro-2-[(2S)-1-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanyl)fenoxi]propan-2-yl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato]	2,38 minutos ⁴⁶ ; 507,2	
123		Ejemplo 120; P14 ⁵⁷	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(3S)-1-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanyl)fenoxi]butan-2-yl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD), mezcla de diastereómeros en los dos grupos metilo: 8 1,27-1,35 y 1,41-1,50 (2 m, 6H total), 2,24 (s a, 3H), 3,76-3,94 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,88-5,06 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 8,34 (s a, 1H); 519,6	
124		Ejemplo 123 ⁵⁸	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(3S)-1-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanyl)fenoxi]butan-2-yl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,01 minutos ⁵⁸ ; 519,3	

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
125		Ejemplo 123 ⁵⁸	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{3-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenoxi]butan-2-il}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,78 minutos ⁵⁹ ; 519,8
126		Ejemplo 123 ⁵⁸	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{3-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenoxi]butan-2-il}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	7,02 minutos ⁶⁰ ; 519,2
127		Ejemplo 123 ⁵⁸	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{3-[2-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenoxi]butan-2-il}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	9,19 minutos ⁶⁰ ; 519,2

1. La reacción de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo con 2,3-diclorofenol mediada por hidróxido de potasio proporcionó 2-(2,3-diclorofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo. Después de la reducción al correspondiente aldehído con hidruro de diisobutilaluminio, la aminación reductora con 2-aminoetanol proporcionó el derivado de 2-aminoetanol requerido.
- 5 2. Se sometió 2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanoato de etilo (Di. Kato y col., *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7234-7242) a amonólisis para proporcionar 2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanamida. La reducción con hidruro de litio y aluminio proporcionó la amina correspondiente, que se convirtió en el derivado de 2-aminoetanol requerido acuerdo con la Preparación 4.
- 10 3. Se redujo 4-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (W. Liu y col., *Org. Lett.* 2007, 9, 2915-2918) con cianoborohidruro de sodio/cloruro de trimetilsilil para proporcionar 2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ol. Éste se cloró con *N*-clorosuccinimida para generar 7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ol.
- 15 4. Se sometió 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído a una reacción de Baeyer-Villiger, seguida de la hidrólisis básica del éster. El fenol resultante se hizo reaccionar con 2-bromo-1,1-dimetoxietano y carbonato de potasio para proporcionar 2-(2,2-dimetoxietoxi)-1-fluoro-4-metoxibenceno. La ciclación se efectuó con Amberlyst 15 (véase A. Goel y M. Dixit, *Synlett* 2004, 1990-1994) para proporcionar 7-fluoro-4-metoxi-1-benzofurano, que se desmetiló usando tribromuro de boro.
- 20 5. Se acopló 2-bromo-1-etoxi-4-fluorobenceno con bromuro de ciclopropilmagnesio con catálisis por [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). El 2-ciclopropil-1-etoxi-4-fluorobenceno resultante se convirtió en el fenol con tricloruro de boro.
- 25 6. El (2-bromoetoxi)benceno requerido se preparó mediante la reacción de Mitsunobu de 2-bromoetanol con el fenol sea apropiado.
7. Se trató 2-cloro-4-fluoro-1-metoxibenceno con *n*-butil-litio y hexacloroetano; el 2,3-dicloro-1-fluoro-4-metoxibenceno resultante se desmetiló con tribromuro de boro para proporcionar el fenol requerido.
8. El fenol requerido puede prepararse ya sea a partir de 1-(2-metoxifenil)etanona por el procedimiento de Y-i. Lin y col., *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4857-60 o a partir de 1-etinil-2-metoxibenceno de acuerdo con L. Shen y col., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 3321-3341.
9. Se metaló bencil 2-bromofenil éter con *n*-butil-litio y se hizo reaccionar con ciclobutanona; la hidrogenación del 1-[2-(benciloxi)fenil]ciclobutanol resultante proporcionó el fenol requerido.
- 30 10. El fenol requerido se preparó como se describe por D. A. Shultz y col., *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9104-9113.
11. Se oxidó ácido [2,4-bis(trifluorometil)fenil]borónico con peróxido de hidrógeno para proporcionar el fenol requerido.
12. Se cloró 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol con cloruro de tionilo para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol.
- 35 13. Se hizo reaccionar 2-metil-4*H*-cromen-4-ona con el reactivo de Lawesson y el producto se trató con 1,1'-sulfonimidodibenceno para proporcionar 2-(4-metil-1,2-tiazol-5-il)fenol.
14. La 4,4,4-trifluoro-1-(2-metoxifenil)butano-1,3-diona apropiadamente sustituida se hizo reaccionar con hidroxilamina y la oxima resultante se cicló en condiciones ácidas para producir el correspondiente 3-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)isoxazol. La desmetilación con tricloruro de boro proporcionó el fenol requerido.
- 40 15. Véase J. C. Lee y col., *Synth. Commun.* 2003, 33, 1611-1614 para la construcción de un 1,3-oxazol similar.
16. Se trató 6-cloro-4*H*-cromen-4-ona con clorhidrato de hidroxilamina en etanol para proporcionar una mezcla separable de 4-cloro-2-isoxazol-3-ilfenol y 4-cloro-2-isoxazol-5-ilfenol.
17. Puede sintetizarse 4-cloro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenol mediante la reacción de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo con un reactivo de Grignard de metilo.
- 45 18. Se convirtió 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno en 1-cloro-2-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno (véase G. L. Grunewald y col., *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1972-1982). Se trató 1-cloro-2-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno con difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo en presencia de yoduro de cobre (A. Khilevich y col., *Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU.* 2010, US 20100016373) para proporcionar 1-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometil)benceno. Después, se obtuvo 4-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenol por desmetilación usando tricloruro de boro.
- 50 19. Se hicieron reaccionar ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico y 4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en condiciones de Suzuki para producir 4-fluoro-2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]fenol.
20. Una mezcla de 4-cloro-2-yodofenol y 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol se trató con óxido de cobre, carbonato de cesio y oxima de 2-hidroxibenzaldehído, para producir 4-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenol.
- 55 21. Pueden prepararse 2-[5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]fenoles sustituidos mediante la reacción mediada por hidruro de sodio de la 1-(2-metoxifenil)etanona apropiada con trifluoroacetato de etilo, seguida de ciclación con hidrazina y desprotección del aril metil éter. Véase S. X. Cao y col., *Solicitud Internacional PCT* 2007, WO 2007061923 A2 20070531.
22. La alquilación de 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol con 1-cloroacetona proporcionó 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]acetona, que se sometió a aminación reductora con 2-aminoetanol.
- 60 23. Se convirtió 4-fluoro-2-metilaniлина en la sal de diazonio y se redujo con cloruro de estaño (II) para proporcionar (4-fluoro-2-metilfenil)hidrazina; ésta se condensó con 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(trifluorometil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.
24. Una mezcla de la anilina apropiada y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo puede tratarse con ácido polifosfórico para proporcionar el 2-(trifluorometil)quinolin-4-ol requerido (véase la *Solicitud de Patente Británica*. GB 1419789 A 19751231).
- 65 25. Puede prepararse 5-fluoro-6-metoxinaftalen-1-ol de acuerdo con J. Liu y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001,

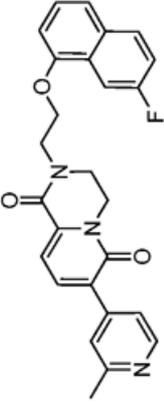
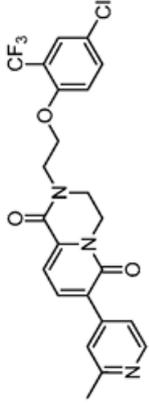
- 11, 2903-2905.
26. Se preparó 2'-hidroxi-3-(trifluorometil)bifenil-4-carbonitrilo por el procedimiento de J. A. Van Camp y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5529-5532.
27. La yodación de 2-cloro-1-fluoro-4-metoxibenceno (véase R. Sanz y col., *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5113-5118), seguida de un acoplamiento con difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo mediado por cobre y la desmetilación con tricloruro de boro produjo 3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol.
28. El isoquinolin-1-ol apropiadamente sustituido se trató con *N*-clorosuccinimida para proporcionar el 4-cloroisoquinolin-1-ol, que se trató con oxiclورو de fósforo para producir una 1,4-dicloroisoquinolina. Ésta se trató con 2-aminoetanol, seguido de la aminación reductora de *tert*-butil(dimetil)silil]oxilacetaldehído. La desprotección en condiciones ácidas proporcionó el 2-*tert*-butil(dimetil)silil]amino)etanol requerido.
29. La desmetilación de (3-metoxifenil)(4-metoxifenil)metanona con clorhidrato de piridina seguida de la monoprotección proporcionó 2,2-dimetilpropanoato de 3-(4-hidroxibenzoil)fenilo. La alquilación con 5-cloro-1-pentino seguida de la hidrólisis básica proporcionó (3-hidroxifenil)[4-(pent-4-in-1-iloxi)fenil]metanona, que se convirtió en el 2-aminoetanol sustituido de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 8.
30. Se *O*-protegió el 9*H*-carbazol-4-ol usando bromuro de bencilo, después, se *N*-metiló con yodometano. La desprotección mediada por paladio proporcionó 9-metil-9*H*-carbazol-4-ol.
31. Una mezcla de 1-benzofuran-2-carbaldehído y ácido propanodioico se trató con piperidina para proporcionar ácido (2*E*)-3-(1-benzofuran-2-il)prop-2-enoico. El ácido resultante se convirtió en la azida de acilo, después se cicló a [1]benzofuro[3,2-*c*]piridin-1(2*H*)-ona con tri-*n*-butilamina a 180 °C. El tratamiento con oxiclورو de fósforo proporcionó 1-cloro[1]benzofuro[3,2-*c*]piridina, que se convirtió en el 2-aminoetanol requerido de acuerdo con el procedimiento de la nota 32.
32. La aril sustitución mediada por base de la 2-bromo-5-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]piridina con 2-aminoetanol seguida de la aminación reductora de *tert*-butil(dimetil)silil]oxilacetaldehído y la desprotección en condiciones ácidas proporcionaron {2-[[2-(5-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]piridin-2-il)oxi]etil]amino)etanol.
33. Puede prepararse dibenzo[*b,d*]tiofeno-1-ol por el procedimiento de M. M. Oliveira y col., *Tetrahedron* 2002, 58, 1709-1718.
34. Se convirtió 5-fluoro-2-metoxianilina en 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-fluoro-2-metoxifenil)etanotioamida a través del tratamiento con anhídrido trifluoroacético seguido del reactivo de Lawesson. Después de la ciclación a 7-fluoro-4-metoxi-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol usando el procedimiento de K. Inamoto y col., *Org. Lett.* 2008, 10, 5147-5150, la escisión del metil éter con tricloruro de boro proporcionó el fenol requerido.
35. El acoplamiento mediado por cobre entre el bromo o yodo metoxibenceno apropiadamente sustituido y 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol proporcionó un 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol metoxifenil-sustituido, que se desmetiló con tribromuro de boro para producir el [3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenol requerido.
36. Se trató 1-cloroisoquinolin-4-ol con cloruro de *tert*-butildimetilsililo para producir 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-cloroisoquinolina. El intercambio de halógeno proporcionó 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-yodoisoquinolina, que se trató con yoduro de cobre y difluoro(fluorosulfonyl)acetato de metilo para producir 1-(trifluorometil)isoquinolin-4-ol.
37. Se aciló 3-cloro-4-fluorofenol con cloruro de dietilcarbamoilo para producir dietilcarbamato de 3-cloro-4-fluorofenilo, que se convirtió en dietilcarbamato de 3-cloro-4-fluoro-2-yodofenilo través de orto-metalación seguida de tratamiento con yodo. La hidrólisis básica proporcionó 3-cloro-4-fluoro-2-yodofenol, que se acopló a ácido (2-hidroxifenil)borónico en condiciones de Suzuki para proporcionar 6-cloro-5-fluorobifenil-2,2'-diol. La ciclación mediada por cobre proporcionó 4-fluorodibenzo[*b,d*]furan-1-ol.
38. Se trató 1,2-dibromo-4,5-difluorobenceno con *n*-butil-litio seguido de furano para proporcionar 6,7-difluoro-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno, que se trató con ácido para producir 6,7-difluoronaftalen-1-ol.
39. Se metiló 7-fluoronaftalen-1-ol para proporcionar 7-fluoro-1-metoxinaftaleno, que se bromó con *N*-bromosuccinimida para proporcionar 1-bromo-6-fluoro-4-metoxinaftaleno. El tratamiento con *n*-butil-litio y *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida, seguido de la desmetilación con tribromuro de boro, proporcionó 4,7-difluoronaftalen-1-ol.
40. La *O*-alquilación del fenol apropiadamente sustituido con 1-bromobutan-2-ona, seguida de la aminación reductora con 2-aminoetanol, proporcionó el derivado de 2-aminoetanol requerido.
41. Se combinaron ácido [4-(benciloxi)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-il]borónico y trimetil(trifluorometil)silano para proporcionar 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se desbenciló a través de la hidrogenación por transferencia de formiato de amonio para proporcionar el 4-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo.
42. Se trataron 4-(benciloxi)-1-metil-1*H*-indol y 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-bencyodoxol con acetato de cobre(I) para proporcionar 4-(benciloxi)-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol. La desbencilación por medio de la hidrogenación por transferencia de formiato de amonio proporcionó 1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-4-ol.
43. Una reacción de Suzuki entre ácido (2-hidroxifenil)borónico y 5-cloro-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol proporcionó el fenol requerido.
44. Se convirtió 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)etanona en 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)fenol usando el procedimiento general de R. M. Garbaccio y col., *ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1, 406-410. La escisión del metil éter se realizó con tribromuro de boro para proporcionar el fenol requerido.
45. La reacción de bromuro de 2-metoxifenilmagnesio con [1.1.1]propellano (véase A. B. Shtarev y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3484-3492) proporcionó 1-(2-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano, que se trató con tribromuro de boro para proporcionar el fenol requerido.

46. Se O-aciló [(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo con cloruro de benzoilo y el compuesto resultante se desprotegió en condiciones ácidas. La amina primaria resultante se convirtió en el derivado de 2-aminoetanol benzoato de (2S)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]propilo usando el procedimiento general descrito en la Preparación 4. La reacción con **P1** en las condiciones del Ejemplo 1 proporcionó benzoato de (2S)-2-[7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]propilo, que se sometió a hidrólisis de éster en condiciones básicas seguida de la reacción de Mitsunobu con 4-cloro-2-(trifluorometil)fenol.
47. Se convirtió 4-bromo-1,3-dihidro-2*H*-inden-2-ona en 4-bromo-2,2-difluoroindano con trifluoruro de (dietilamino)azufre. La reacción catalizada por paladio con bis(pinacolato)diboro, seguida de la oxidación con ácido peracético, proporcionó 2,2-difluoroindan-4-ol.
48. El tratamiento del ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico con peróxido de hidrógeno proporcionó 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ol.
49. Condiciones de HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50°mm, 5°µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: del 5 % al 95 % de B durante 4,0 minutos, lineal; Caudal: 2 ml/minuto.
50. Condiciones de HPLC. Columna: Waters Acquity HSS T3 2,1 x 50°mm, 1,8°µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: del 5 % al 98 % de B durante 1,6 minutos, lineal; Caudal: 1,3 ml/minuto.
51. Condiciones de HPLC. Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50°mm, 5°µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: del 5 % al 95 % de B durante 4,0 minutos, lineal; Caudal: 2 ml/minuto.
52. Condiciones de HPLC. Columna: Waters XBridge C18 2,1 x 50°mm, 5°µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: del 1 % al 5 % de B durante 0,6 minutos, después, del 5 % al 100 % de B durante 3,4 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
53. Se cloró 2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)fenol (véase la nota 45) de acuerdo con el procedimiento de N. Narender y col., *Synth. Commun.* 2002, 32, 279-286 para proporcionar el 2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-4-clorofenol requerido.
54. La reacción de **C54** con 1-fluoro-2-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benceno se realizó usando hidruro de sodio.
55. Se convirtió **P1** en 2-(2-hidroxi)etil-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona a través de la reacción con 2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino]etanol de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de **P8** en la Preparación 8, seguido de la eliminación del grupo protector con cloruro de hidrógeno en metanol. Se sintetizó 2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino]etanol a través de la aminación reductora de [[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]acetaldehído con 2-aminoetanol y borohidruro de sodio. La reacción de Mitsunobu de 2-(2-hidroxi)etil-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona con 2-(trimetilsilil)fenol usando el procedimiento descrito por T. Tsunoda y col., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1639-1642 proporcionó este Ejemplo.
56. La síntesis del 4-fluoro-2-[2-(trifluorometil)oxetan-2-il]fenol requerido puede realizarse a partir de 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)fenol (véase J. Zhang y col., *Synth. Commun.* 2011, 41, 3045-3052). La alquilación selectiva del fenol, usando bromuro de alilo y una base tal como carbonato de potasio, seguida de una oxidación de Swern del alcohol bencílico, proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]etanona. Este material se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y *tert*-butóxido de potasio para proporcionar 2-[5-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-2-(trifluorometil)oxetano; el grupo alilo se retiró usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y morfolina.
57. Se preparó 2-(3-hidroxi)butan-2-il)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona Intermedia a partir de **P14** usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C54** en el Ejemplo 119, excepto porque se usó 3-aminobutan-2-ol en lugar de (2S)-2-aminopropan-1-ol. El Ejemplo 123 es una mezcla de cuatro diastereoisómeros, que se separaron para proporcionar los Ejemplos 124-127.
58. El Ejemplo 123 se separó en sus diastereómeros (Ejemplos 124-127) a través de la siguiente secuencia: el Ejemplo 123 se sometió a separación por HPLC (Columna: Phenomenex Silica (sílice), 5°µm; fase móvil A: heptano; fase móvil B: etanol; gradiente: del 5 % al 100 % de B) para proporcionar una mezcla de los dos compuestos de mayor R_f (mezcla A) y una mezcla de los dos compuestos de menor R_f (mezcla B). La mezcla A se separó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiralpak AS-H, 5°µm; fase móvil: dióxido de carbono/etanol 75:25). El Ejemplo 124 fue el primer isómero en eluir y el segundo isómero en eluir fue el Ejemplo 125. La mezcla B se separó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AS-H, 5°µm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 80:20, que contiene isopropilamina al 0,2 %). El Ejemplo 126 fue el primer isómero en eluir y el segundo isómero en eluir fue el Ejemplo 127.
59. Condiciones de la cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: dióxido de carbono/etanol 80:20; Caudal: 2,5 ml/minuto.
60. Condiciones de la cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: dióxido de carbono/metanol 75:25; Caudal: 2,5 ml/minuto.

Tabla 2

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
111		Ej. 1	2-((4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidropirido[1,2-a][1,4]diazepina-1,7-diona	2,51 min ³ ; 481,1, 483,1
112		Ej. 1 ¹	(4S)-2-2-((4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)-4-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,29 (s a, 3H), 3,67 (dd, J = 13,6, 1,4 Hz, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,32 (dd a, J = 4,7, 4,6 Hz, 2H), 5,23-5,30 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H); 465,2
113		Ej. 1; P11 ²	7-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-2-((4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	3,14 min ³ ; 487,1, 489,1 // RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3,89-3,94 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 5,1, 5,0 Hz, 2H), 4,31-4,38 (m, 4H), 7,22 (d a, J = 9,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H)
114		Ej. 1; P11	7-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-2-((2-(trifluorometil)fenoxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona	2,89 min ³ ; 452,9, 454,9

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Procedimiento de preparación; materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); espectro de masa <i>m/z</i> (M+1) (a menos que se indique lo contrario)
115		Ej. 1; P10, C41	2-{2-[(7-fluoronaphthalen-1-yl)oxi]etil}-7-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,38 min ³ ; 444,0
116		Ej. 1; P10²	2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona	2,61 (s a, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 4H), 6,93 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,43 (d a, J = 5 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 9 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,55 (d a, J = 5 Hz, 1H); 478,1

1. Se usó (2*R*)-1-aminopropan-2-ol en lugar de 2-aminoetanol.
2. Véase el Ejemplo 22 para la preparación del 2-aminoetanol requerido.
3. Condiciones de HPLC: véase la nota 49 in la Tabla 1.

EJEMPLOS ADICIONALES

Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención, tales como los que se enumeran a continuación, por un experto habitual en la materia, usando los procedimientos ilustrados en estos

- 5 Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.
- 2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 10 2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(3-metilisotiazol-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7-(3-metilisoxazol-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 15 2-(2-{4-fluoro-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-(4-fluoro-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenoxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-4-fluorofenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 20 2-{2-[4-fluoro-2-(trimetilsilil)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[2-(2,2-difluorociclopropil)-4-fluorofenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-{7-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 25 2-(2-{7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-{5-fluoro-8-metil-8-(trifluorometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 30 2-[(1*S*)-2-(2-(2,2-difluoro-1-metilciclopropil)-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-(4-fluoro-2-(trimetilsilil)fenoxi)-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-(2-(2,2-difluorociclopropil)-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 35 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 40 2-[(1*S*)-2-[[5-fluoro-8-metil-8-(trifluorometil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-{7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 45 2-(2-{7-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 50 2-(2-{7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-3-metil-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 55 2-[(1*S*)-2-[[7-fluoro-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il]oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[2-(2-biciclo[1.1.1]pent-1-il-4-clorofenoxi)etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[2-(2-biciclo[1.1.1]pent-1-il-4-fluorofenoxi)etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 60 2-[(1*S*)-2-(2-biciclo[1.1.1]pent-1-il-4-clorofenoxi)-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-(2-biciclo[1.1.1]pent-1-il-4-fluorofenoxi)-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 65 2-{2-[4-cloro-2-(3-fluorobiciclo[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-

- a]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-fluoro-2-(3-fluorobiccio[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[4-cloro-2-(3-fluorobiccio[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 5 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-(3-fluorobiccio[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-[4-fluoro-2-[3-(trifluorometil)biccio[1.1.1]pent-1-il]fenoxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 10 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-[3-(trifluorometil)biccio[1.1.1]pent-1-il]fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-
 dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 15 a]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-
 20 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-metiletil)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 25 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)fenoxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 2-{2-[(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 30 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,8-trifluoro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-
 diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,5-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 35 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,5-trifluoro-2*H*-cromen-8-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-
 diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(4,4,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(3,3,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 40 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-
 45 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil)-3,4-
 dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-
 50 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-metiletil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-
 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-
 55 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-((1*S*)-2-[(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-
 2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-
 60 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,8-trifluoro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-
 a]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(2,2,5-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-
 65 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(4,4,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((1*S*)-1-metil-2-[(3,3,8-trifluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-

pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(3,3,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 5 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 10 2-2-[(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(2,2-difluoro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 15 2-2-[(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(2,2-difluoro-2*H*-cromen-8-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(4,4-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 20 2-2-[(3,3-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(4,4-difluoro-4*H*-cromen-5-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 25 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{2-[(4,8,8-trifluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(7,7-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 30 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-metil-2-[(3,3,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(3,3-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 35 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-metil-2-[(2,2,3,3,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-metil-2-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 40 2-[(1*S*)-2-[(2,2-difluoro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(2,2-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 45 2-[(1*S*)-2-[(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(4,4-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(3,3-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-5-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 50 2-[(1*S*)-2-[(4,4-difluoro-4*H*-cromen-5-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-[(1*S*)-2-[(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-metil-2-[(4,8,8-trifluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 55 2-[(1*S*)-2-[(7,7-difluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-metil-2-[(2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 60 2-[(1*S*)-2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]-1-metiletil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-2-[(2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 65 pentafluoro(5-fluoro-2-2-[7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-

il]etoxi]fenil]azufre;
 pentafluoro[5-fluoro-2-((2S)-2-[7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]propil]oxi]fenil]azufre;
 pentafluoro[2-[7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]etoxi]fenil]azufre; y
 pentafluoro[2-((2S)-2-[7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]propil]oxi]fenil]azufre.

Ensayo de γ -secretasa en células con lectura de salida ELISA

La capacidad de los compuestos para modular la producción de la proteína beta amiloide A β (1-42) se determinó usando células CHO que sobreexpresan WT-APP humano. Las células se cultivaron en placas a 22.000 células/pocillo de 100 μ l en placas transparentes tratadas para el cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon) en medio a base de DMEM/F12 y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Los compuestos para el ensayo se diluyeron en DMSO al 100 % para alcanzar una respuesta a la dosis de once puntos, semilogarítmica, para las determinaciones de CI₅₀. Se añadieron compuestos, en medio fresco, para alcanzar una concentración final de DMSO del 1 %. Se añadieron controles de vehículo o inhibidor apropiados a los pocillos de control de forma individual para obtener valores de inhibición mínimos o máximos, respectivamente, para determinar la ventana de la señal del ensayo antes de que las placas se incubaran durante -24 horas a 37 °C. Este procedimiento produjo medio acondicionado en cada pocillo que se ensayó para determinar los niveles de A β (1-42) en la etapa de detección ELISA que se describe a continuación. Los cultivos de las células restantes en cada pocillo también se ensayaron para determinar la toxicidad celular como se describe a continuación.

El revestimiento de las placas de ensayo de ELISA se inició mediante la adición de 50 μ l/pocillo de un anticuerpo específico A β (1-42) interno a (3 μ g/ml) en NaHCO₃ 0,1 M (pH 9,0) en placas negras de 384 pocillos Maxisorp® (Nunc) y se incubaron durante la noche a 4 °C. Después, el anticuerpo de captura se aspiró de las placas de ensayo de ELISA y las placas se lavaron 4 veces con 100 μ l de tampón de lavado (PBS de Dulbecco, Tween 20 al 0,05 %). Después, se añadieron a las placas 90 μ l/pocillo de tampón de bloqueo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030)). Se dejó que transcurriera la incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de dos horas. Después, se retiró el tampón de bloqueo y se añadieron después 20 μ l/pocillo de tampón de ensayo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030), Tween 20 al 0,05 %). En este punto, se transfirieron 40 μ l (por duplicado) de los medios experimentales acondicionados (descritos anteriormente) a pocillos de las placas de ELISA bloqueadas que contenían el anticuerpo de captura, seguido de la incubación durante la noche a 4 °C. También se midió la toxicidad celular en las células restantes correspondientes después de la retirada de los medios acondicionados para el ensayo de A β (1-42) mediante un ensayo de proliferación celular colorimétrico (CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Después de la incubación durante la noche de las placas de ensayo de ELISA a 4 °C, los péptidos A β no unidos se retiraron por medio de lavados (100 μ l, 4 veces) con tampón de lavado. Se añadió anticuerpo monoclonal A β (1-16) 6E10 (Covance n.º SIG-39320) marcado con Europio (Eu) (marcaje personalizado, Perkin Elmer), (50 μ l/pocillo de Eu-6E10 a 1:10.000, EDTA 20 uM) en tampón de ensayo. A la incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas le siguieron lavados (100 μ l, 4 veces) con tampón de lavado, antes de añadir 30 μ l/pocillo de solución de potenciación Delfia (Perkin Elmer). Después de una incubación a temperatura ambiente de una hora, las placas se leyeron en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando los ajustes convencionales DELFIA TRF. El análisis de los datos, incluyendo la determinación de la CI₅₀ inhibitoria, se realizó usando un análisis con ajuste de regresión no lineal (software interno) y los valores medios apropiados de las placas para los controles de inhibición máxima y mínima.

TABLA 3

Número de Ejemplo	CI ₅₀ de A β 42B (nM) (Media geométrica de 2-6 determinaciones)
1	256 ^a
2	434
3	86
4	146
5	996
6	36,5
7	42 ^b
8	93
9	83,9

ES 2 602 794 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	Cl ₅₀ de A β 42B (nM) (Media geométrica de 2-6 determinaciones)
10	127
11	536
12	196
13	108
14	197 ^b
15	275
16	234
17	153
18	151 ^b
19	203
20	157
21	262
22	103 ^a
23	173
24	104 ^b
25	73,2
26	95,7
27	103
28	31,9
29	154 ^b
30	132
31	96,8 ^b
32	143
33	194
34	262
35	133
36	302
37	219
38	293
39	525
40	19,6
41	156
42	5,31
43	283
44	142
45	66,3
46	9,38
47	9,48

ES 2 602 794 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	Cl ₅₀ de Aβ 42B (nM) (Media geométrica de 2-6 determinaciones)
48	143
49	178
50	29,3
51	20
52	23,5
53	26,2
54	215
55	168
56	399
57	113
58	72,1
59	530 ^b
60	33,3
61	108
62	39,7
63	76,6 ^b
64	42,4
65	46,1
66	52,4 ^b
67	58,4
68	59,4
69	58,3
70	135
71	4,22
72	14,8
73	43,7
74	38,5
75	62,3 ^b
76	58,6
77	66,2
78	87,5 ^b
79	7,23
80	152
81	384
82	209
83	12,3
84	71,5
85	106

ES 2 602 794 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	CI ₅₀ de A β 42B (nM) (Media geométrica de 2-6 determinaciones)
86	107
87	22,8
88	75,4
89	101
90	147
91	120
92	4,87
93	75,8 ^b
94	108
95	143
96	48,2
97	21,3
98	19,4
99	25,3
100	135
101	456
102	33,7
103	596 ^b
104	7,2
105	25,2 ^b
106	27,4
107	34,4
108	46,8
109	275
110	14,5
111	138
112	340
113	292
114	1320 ^b
115	489
116	3490 ^b
117	3,54
118	<6,64 ^c
119	7,49
120	17,8
121	30,2
122	85,6
123	106

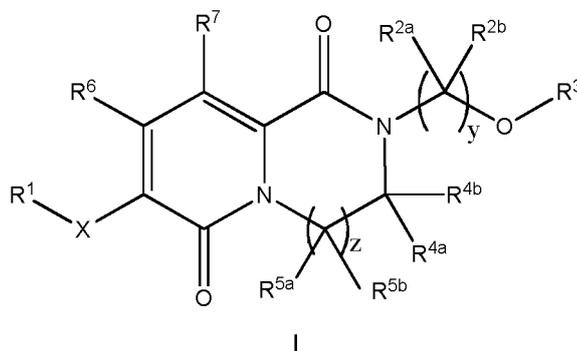
ES 2 602 794 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	Cl ₅₀ de A β 42B (nM) (Media geométrica de 2-6 determinaciones)
124	2310 ^b
125	653
126	20,1
127	1070 ^b
<p>a. El valor de Cl₅₀ representa la media geométrica de >15 determinaciones. b. El valor de Cl₅₀ es de una única determinación. c. El valor de Cl₅₀ representa la media geométrica de 7-15 determinaciones.</p>	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



en la que:

- 5 X es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene 1-3 heteroátomos;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno a tres grupos fluoro, ciano, -CF₃, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
- 10 R^{2a} y R^{2b} cada vez que aparecen son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, ciano, -CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, bicicloalquilo (C₄₋₁₀), alquenilo C₂₋₆, alquilideno C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; en los que dichos alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, alquenilo, alquilideno o alquinilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con ciano, alquilo C₁₋₃ o uno a tres fluoro; o R^{2a} y R^{2b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres R⁸;
- 15 R³ es -(C(R¹¹)₂)_t(arilo C₆₋₁₀) o -(C(R¹¹)₂)_t(heteroarilo de 5 a 14 miembros); en el que dichos restos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a cinco R¹⁰;
- R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano o fluoro; o R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano, fluoro o alquilo C₁₋₆;
- 20 R^{5a} y R^{5b} cada vez que aparecen son cada uno independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano o fluoro; o R^{5a} y R^{5b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres -CF₃, ciano, fluoro o alquilo C₁₋₆;
- 25 R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ u -OR⁹; a condición de que R⁶ y R⁷ no pueden ser ambos -OH;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆; en el que dichos alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con ciano o uno a tres fluoro;
- 30 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, alquilo C₁₋₆, -(C(R¹¹)₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆), -(C(R¹¹)₂)_m-(bicicloalquilo (C₄₋₁₀)), -(C(R¹¹)₂)_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹¹)₂)_m-(arilo C₆₋₁₀), -(C(R¹¹)₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R¹¹)₂)_m-OR¹², -C(O)R¹³, -SF₅ o -Si(CH₃)₃; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno a tres R¹⁴;
- 35 cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₄, fluoro, -CF₃, -CHF₂ o -OR¹²; en el que dichos restos alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres fluoro o ciano;
- 40 cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CF₃, -(C(R¹⁴)₂)_n-(cicloalquilo C₃₋₆), -(C(R¹⁴)₂)_n-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹⁴)₂)_n-(arilo C₆₋₁₀) o -(C(R¹⁴)₂)_n-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R¹⁶;
- 45 cada R¹³ es independientemente alquilo C₁₋₆, -(C(R¹⁶)₂)_p-(cicloalquilo C₃₋₆), -(C(R¹⁶)₂)_p-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹⁶)₂)_p-(arilo C₆₋₁₀) o -(C(R¹⁶)₂)_p-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R¹⁶;
- 50 cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, ciano, -CF₃, -CHF₂, -OR⁹ o -OCF₃;
- R¹⁶ es independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆ o -OR⁹; en el que dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁷;
- R¹⁷ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, -CF₃, ciano, fluoro, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆; en el que dichos restos alquenilo o alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres de hidrógeno, fluoro o alquilo C₁₋₆; y
- cada t, m, n o p es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

z es un número entero seleccionado entre 1 y 2;
y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 y 4

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X es imidazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R¹ es metilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo o alcoxi C₁₋₆ o de uno a tres fluoro; y es dos o tres y z es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo (C₄₋₁₀), -(C(R¹¹))_{2m}-(cicloalquilo C₃₋₆), -(C(R¹¹))_{2m}-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹¹))_{2m}-(arilo C₆₋₁₀), -(C(R¹¹))_{2m}-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R¹¹))_{2m}-OR¹² o -C(O)R¹³, en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos con uno a tres R¹⁴; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoro, -CF₃, -CHF₂ o -OR¹²; y R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CF₃ o arilo C₆₋₁₀; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R³ es fenilo, naftaleno, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, quinolina, isoquinolina, pirazol, benzo[*b*]furano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-bencisotiazol, 1,3-benzotiazol, benzofuro[3,2-*c*]piridina, piridina, carbazol, benzo[*d*]isoxazol, benzociclobutano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzo[*b,d*]tiofeno, dibenzo[*b,d*]furano o cinnolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R¹⁰ es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, -CF₃, -OCF₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloalquilo, hidroxilo, metoxi, pirazol, isotiazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, isoxazol, oxazol, piridina, piperidina, benzofurano, benzo[*d*][1,3]dioxol, tetrahidropirano o fenilo; en el que dichos restos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno a tres R¹⁴; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno o alquilo C₁₋₆; t es cero y m es cero; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R³ es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 14 miembros; R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cloro, bromo o fluoro, -CF₃, -CHF₂ o -OR⁹; y R¹⁷ es independientemente hidrógeno o -CF₃ o fenilo; en el que dicho resto fenilo puede estar sustituido independientemente con hidrógeno o de uno a tres halógenos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que R³ es fenilo, naftaleno, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, quinolina, isoquinolina, pirazol, benzo[*b*]furano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-bencisotiazol, 1,3-benzotiazol, benzofuro[3,2-*c*]piridina, piridina, carbazol, benzo[*d*]isoxazol, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzo[*b,d*]tiofeno, dibenzo[*b,d*]furano, benzociclobutano o cinnolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R¹⁰ es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, -CF₃, -OCF₃, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, cicloalquilo, hidroxilo, metoxi, pirazol, isotiazol, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, isoxazol, oxazol, piridina, piperidina, benzofurano, benzo[*d*][1,3]dioxol, tetrahidropirano o fenilo; en el que dichos restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres de hidrógeno, fluoro o -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del 3.
- 50 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
2-((1*S*)-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]-1-metiletil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;

- 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{2-[3-(trifluorometil)isoxazol-5-il]fenoxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il]oxi}etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 5 2-(2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluorofenoxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-{[2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-7-il]oxi}etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato;
 10 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(2-[2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]fenoxi]etil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-[4-fluoro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenoxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-[2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)fenoxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 15 2-((2*S*)-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 2-(2-[(2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona;
 20 2-(2-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)oxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona; y
 2-(2-[2-(biciclo[1.1.1]pent-1-il)-4-clorofenoxi]etil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- 25 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos.

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que la enfermedad o afección es el Niemann-Pick de tipo C.

- 30 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que la enfermedad o afección es la enfermedad de Alzheimer.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

- 35 19. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, siendo el primer compuesto un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

un segundo compuesto, siendo el segundo compuesto un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa, Dimebon o un antagonista del receptor de NMDA; y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico opcional.