

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 987**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2013 PCT/IB2013/058347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14045156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2013 E 13792085 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2897956**

54 Título: **Piridinonas bicíclicas novedosas**

30 Prioridad:

21.09.2012 US 201261703969 P

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

25.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AM ENDE, CHRISTOPHER WILLIAM;
GREEN, MICHAEL ERIC;
JOHNSON, DOUGLAS SCOTT;
KAUFFMAN, GREGORY WAYNE;
O'DONNELL, CHRISTOPHER JOHN;
PATEL, NANDINI CHATURBHAI;
PETTERSSON, MARTIN YOUNGJIN;
STEPAN, ANTONIA FRIEDERIKE;
STIFF, CORY MICHAEL;
SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI;
TRAN, TUAN PHONG y
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piridinonas bicíclicas novedosas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas en mamíferos, incluyendo los seres humanos. La presente invención se refiere también a 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. De modo más particular, la presente invención se refiere a compuestos de piridinona bicíclica novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down.

Antecedentes de la invención

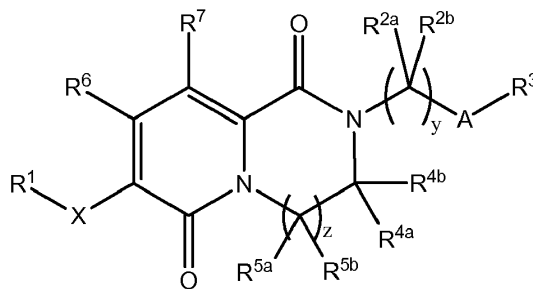
15 La demencia resulta de una amplia diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan la demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (CM) y enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan *et al.*, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1990, 92 (4): 305-310; Glenner *et al.*, *J. Neurol. Sci.* 1989, 94: 1-28). La EA afecta a casi la mitad de todas las personas mayores de 85 años de edad, la porción que crece con mayor rapidez de la población de los Estados Unidos. En ese sentido, se espera que el número de pacientes con EA en los Estados Unidos se incremente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones para el año 2050.

20 Los documentos WO 2011/048525 A1 (PFIZER [US] 25-04-2011) y WO 2012/131539 A1 (PFIZER [US] 04-10-2012) divulgan moduladores de proteína beta amiloide y gamma secretasa para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down.

La presente invención se refiere a un grupo de moduladores de γ -secretasa, útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down, (véase el documento *Ann. Rep. Med. Chem.* 2007, Olsen *et al.*, 42: 27-47).

Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a moduladores de γ -secretasa de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo tal como se representa en lo sucesivo:



I

en la que:

30 X es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene 1-3 heteroátomos;
 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o alquenilo C_2-C_6 ; en la que dicho alquilo, cicloalquilo o alquenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ;
 35 A es un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros; en la que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 R^{2a} y R^{2b} para cada aparición es independientemente hidrógeno, flúor, ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , bicicloalquilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 o fenilo; en la que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, alquinilo o fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano, alquilo C_1-C_3 y flúor; o R^{2a} y R^{2b} , junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres de R^6 ;
 40 R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , $-(C(R^{10})_2)_t$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(arilo C_6-C_{10}), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-(C(R^{10})_2)_t-OR^{12}$; en la que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo

está opcionalmente sustituido con de uno a cinco de R¹¹;

R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁-C₆, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano y flúor; o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano, flúor y alquilo C₁-C₆;

R^{5a} y R^{5b} para cada aparición son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁-C₆, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano y flúor; o R^{5a} y R^{5b}, junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano, flúor y alquilo C₁-C₆;

R⁶, R⁷ y R⁸ son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₆ u -OR⁹; con la condición de que R⁶ y R⁷ no puedan ser ambos -OH;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CF₃; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano y flúor;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, alquilo C₁-C₆ o -SF₅; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres flúor;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -OR¹², alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -(C(R¹⁰)₂)_t-(cicloalquilo C₃-C₆), -(C(R¹⁰)₂)_t-(arilo C₆-C₁₀) o -(C(R¹⁰)₂)_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) en la que dicho -Si(CH₃)₃, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y -CF₃;

cada R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(C(R¹³)₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -(C(R¹³)₂)_n-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹³)₂)_n-(arilo C₆-C₁₀) o -(C(R¹³)₂)_n-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco de R¹⁴;

cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halógeno, ciano, -CF₃ u -OCF₃;

R¹⁴ es independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno o alquilo C₁₋₆; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -CF₃, ciano y flúor; y

cada t o n es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2 o 3;

cada z es un número entero seleccionado independientemente entre 1 o 2;

cada y es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

Los compuestos de la invención incluyen los Ejemplos 1-73 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tal como se describe en el presente documento.

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 aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I son moduladores de γ -secretasa. La γ -secretasa desempeña un papel en la producción de las placas de proteína beta amiloide (A β) asociadas con la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas relacionadas con la producción de A β .

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

Descripción detallada de la invención

Los encabezados dentro de este documento se usan únicamente para agilizar su revisión por parte del lector. No se deberían interpretar, en modo alguno, como limitantes de la invención ni de las reivindicaciones.

Definiciones y Ejemplificaciones

Tal como se usan por la totalidad de la presente solicitud, incluyendo las reivindicaciones, las siguientes expresiones tienen los significados definidos a continuación, a menos de que se indique de manera específica lo contrario. El plural y el singular se tratarán de manera intercambiable, aparte de la indicación de número:

La expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la remoción de un hidrógeno) que contiene de 1 a 6 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 y hexilo.

La expresión "alquilo C₁-C₃" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la remoción de un hidrógeno) que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de esos sustituyentes incluyen metilo, etilo y propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo).

La expresión "alqueno C₂-C₆" se refiere a un hidrocarburo alifático que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena recta o de cadena ramificada que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. Los Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno C₂-C₆, el compuesto puede existir como la forma E (entgegen) pura, la forma Z (zusammen) pura o cualquier mezcla de las mismas.

La expresión "alquino C₂-C₆" se refiere a un hidrocarburo alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena recta o de cadena ramificada que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Los Ejemplos representativos de un alquino incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la remoción de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo puede ser un anillo sencillo, el cual contiene por lo general de 3 a 6 átomos en el anillo. Los Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede contener uno o más enlaces dobles o triples dependiendo del número de átomos de carbono contenidos en el anillo (por ejemplo, el ciclohexeno tiene un enlace doble de carbono a carbono o el ciclohexano tiene un enlace triple de carbono a carbono). Como alternativa, un cicloalquilo puede ser un anillo doble tal como bicicloalquilo, por ejemplo, bicicloalquilo C₄-C₈.

La expresión "bicicloalquilo C₄-C₈" se refiere a un anillo doble que contiene de 4 a 8 átomos de carbono. El bicicloalquilo puede estar condensado, tal como biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[2.2.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano biciclo[3.2.0]heptano y octohidropentaleno.

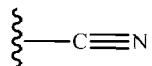
La expresión "bicicloalquilo" incluye sistemas bicicloalquilo con puente, tales como, pero sin limitarse a, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[1.1.1]pentano.

La expresión "arilo C₆-C₁₀" se refiere a un sustituyente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, incluyendo un anillo o dos anillos condensados. Los ejemplos de esos sustituyentes arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y dihidroindenilo.

La expresión "hidrógeno" se refiere a un sustituyente hidrógeno, y se puede ilustrar como -H.

La expresión "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa en combinación con otra expresión o expresiones, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al cual está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que portan un carbono al cual están unidos uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

La expresión "ciano" (a la que también se hace referencia como "nitrilo") significa -CN, que también se puede ilustrar como:



La expresión "halógeno" se refiere a flúor (el cual se puede ilustrar como -F), cloro (el cual se puede ilustrar como -Cl), bromo (el cual se puede ilustrar como -Br) o yodo (el cual se puede ilustrar como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

La expresión "alcoxi (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, representa un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como se define en el presente documento, adjuntado al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi y n-propoxi.

La expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sustituyente obtenido mediante la remoción de un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 4 a 10 átomos en el anillo, en la que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de heterocicloalquilos de 4 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrotiofenilo y tetrahidrotiofenilo. Como alternativa, un heterocicloalquilo puede comprender 2 o 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos un anillo de ese tipo contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser dicho al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno, o puede ser un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que dicho al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente de dicho al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está sustituido a su vez con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a dicho al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno, o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que dicho al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente de dicho al menos un heteroátomo.

La expresión "heteroarilo de 5 a 14 miembros" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en la cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos en el anillo restantes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo de 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 (que también se conoce como "tiofuranilo"), 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, bencisoxazolilo, 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 de anillo del sustituyentes heteroarilo que está unido al grupo puede ser al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno, o puede ser un átomo de carbono, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que dicho al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente de dicho al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heteroarilo está sustituido a su vez con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a dicho al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno, o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que dicho al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente de dicho al menos un heteroátomo. La expresión "heteroarilo" incluye también *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de *N*-óxido de piridina.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente no de hidrógeno se encuentra en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente no de hidrógeno se encuentra en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, el monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Se debería reconocer que, si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no de 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 o bien (1) no sustituido o bien (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) se pueden reemplazar por separado y/o en conjunto con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, cada uno de uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida en la que haya alguno) se puede reemplazar con un sustituyente opcional seleccionado independientemente.

La presente memoria descriptiva usa las expresiones "sustituyente", "radical" y "grupo" de manera intercambiable.

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

Si unos sustituyentes se describen como que está "seleccionados independientemente" de entre un grupo, cada sustituyente está seleccionado independiente del otro u otros. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro sustituyente o sustituyentes.

Se entiende que las descripciones de uno cualquiera de los sustituyentes, tales como R^1 , se pueden combinar con las descripciones de cualesquiera otros sustituyentes, tales como R^2 , de tal modo que en el presente documento se proporcionan todas y cada una de las combinaciones del primer sustituyente y el segundo sustituyente del mismo modo que si cada combinación se hubiese especificado y enumerado de forma individual. Por ejemplo, en una variación, R^1 se toma en conjunción con R^2 a fin de proporcionar una realización en la que R^1 es metilo y R^2 es halógeno.

Tal como se usan en el presente documento, se puede hacer referencia en los sucesivo a las expresiones "Fórmula I", "Fórmula Ia", "Fórmula Ib" y "Fórmula Ic" como "compuesto o compuestos de la invención". Dichas expresiones se definen también de tal modo que incluyan todas las formas del compuesto de las Formulas I, Ia, Ib y Ic, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isómeros y polimorfos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Formulas I, Ia, Ib e Ic o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando, no obstante, el disolvente o agua esté estrechamente enlazado, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente

o el agua esté débilmente enlazado, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y deshidratación. En tales casos, la norma será la falta de estequiometría.

5 Los compuestos de la invención pueden existir como clatratos u otros complejos. Dentro del alcance de la invención se encuentran incluidos complejos tales como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos que se han mencionado en lo que antecede, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos complejos de las Formulas I, Ia, Ib e Ic que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase *J. Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

15 Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces de carbono-carbono de los compuestos de la invención se pueden ilustrar en el presente documento usando una línea sólida (—), una cuña sólida (▲) o una cuña de puntos (⋯). El uso de una línea sólida para mostrar unos enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que están incluidos todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etcétera) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña o bien sólida o bien de puntos para mostrar los enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que está presente el estereoisómero mostrado. Cuando están presentes en compuestos racémicos, las cuñas sólidas y de puntos se usan para definir la estequiometría relativa, en lugar de la estequiometría absoluta. Los compuestos racémicos que poseen dicha estequiometría relativa indicada están marcados con (+/-). Por ejemplo, a menos de que se indique lo contrario, se tiene por objeto que los compuestos de la invención puedan existir como estereoisómeros, incluyendo isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales e isómeros de conformación. Los compuestos de la invención pueden exhibir más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). Se incluyen también sales de adición de ácido o sales de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

20 Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles unos cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se ha hecho referencia en lo que antecede, en el que se produce una forma de cristal homogénea que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en la que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un enantiómero individual.

25 La presente invención incluye también compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a los citados en las Formulas I, Ia, Ib y Ic, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar dentro de los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de los compuestos de la invención, por ejemplo, aquellos dentro de los cuales están incorporados isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y susceptibilidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* incrementada o unos requisitos de almacenamiento reducidos e incluso puede ser preferida en ciertas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar en general al llevar a cabo los procedimientos que se divulgan en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones en lo sucesivo, por medio de la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales que se obtienen de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como una estabilidad farmacéutica mejorada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En ciertos casos, también se puede usar una sal de un compuesto como un adyuvante en el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.

35 Cuando se tiene por objeto que una sal se administre a un paciente (en oposición a, por ejemplo, que se use en un contexto *in vitro*), preferentemente la sal es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que se prepara mediante la combinación de un compuesto de la fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, en general se considera adecuada para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son de particular utilidad como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

40 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos

tales como acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maléico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen en general, pero no se limitan a, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de los ácidos orgánicos.

5 Los ejemplos específicos de los 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-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

15 Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, es decir, sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o de 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 no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, de arginina, de benzatrina, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de meglumina, de olamina, de trometamina y de zinc.

20 Las sales orgánicas se pueden elaborar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y de fenitilo) y otros.

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

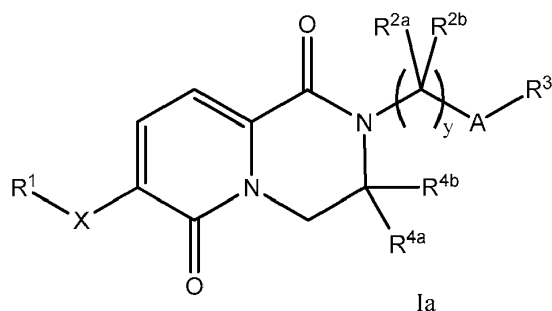
30 Por lo general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar un estado tal como se ha descrito en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran a través de cualquier ruta adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada para una ruta de ese tipo, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridas para tratar la evolución del estado médico son fácilmente determinadas por un experto en la materia usando enfoques pre-clínicos y clínicos propios de las técnicas médicas. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

35 La expresión "tratar", tal como se usa en el presente documento, a menos de que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el avance de o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal expresión, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. La expresión "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, a menos de que se indique lo contrario, se refiere al hecho de tratar como "tratar" se ha definido inmediatamente en lo que antecede. La expresión "tratar" incluye también el tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

Compuestos

Para dilucidar adicionalmente los compuestos de la presente invención, se describen a continuación los siguientes subgéneros.

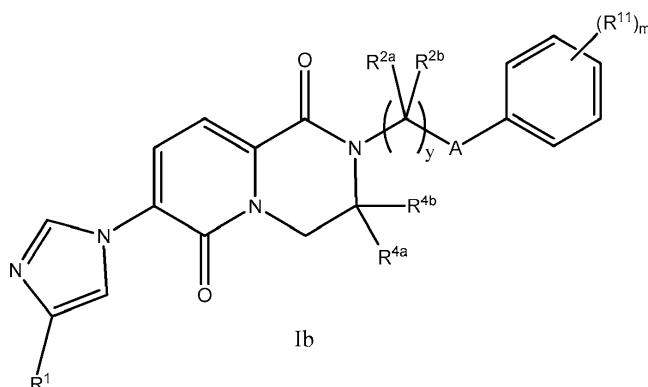
45 La Fórmula Ia que se muestra en lo sucesivo es un subconjunto de la Fórmula I tal como se muestra, en la que z es 1 y R^{5a} , R^{5b} , R^6 y R^7 son, cada uno, hidrógeno. En la Fórmula Ia, X es un heteroarilo de 5 miembros que está seleccionado de entre imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o piridilo; R^1 está seleccionado de entre hidrógeno, halógeno o alquilo C_1 - C_3 ; y es 0 o 1; R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 ; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 ; A es un cicloalquilo C_3 - C_6 que está seleccionado de entre ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o A es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que está seleccionado de entre tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo o dihidroisoxazolilo, en la que el ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo o dihidroisoxazolilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente de entre halógeno o alquilo C_1 - C_3 ; y R^3 es $-(C(R^{10})_2)_t$ (arilo C_6 - C_{10}), $-(C(R^{10})_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-(C(R^{10})_2)_t-OR^{12}$; en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CH_3$; cada R^{12} es independientemente arilo C_6 - C_{10} o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco flúor, cloro, CF_3 , metilo o isopropilo; y t es 0 o 1.



En ciertas realizaciones de la invención, en la Fórmula Ia tal como se ha mostrado en lo que antecede, x es imidazolilo; R¹ es metilo; y es 0; R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, independientemente hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno; A es ciclobutilo; y R₃ es (6,7-difluoronaftileno-1-il)oxi.

- 5 En cierta otra realización de la invención, en la Fórmula Ia tal como se ha mostrado en lo que antecede, x es imidazolilo; R¹ es metilo; y es 1; uno de R^{2a} o R^{2b} es hidrógeno y el otro es metilo; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno; A es tetrahidrofuranilo; y R₃ es 5-trifluorometiltiofen-2-ilo.

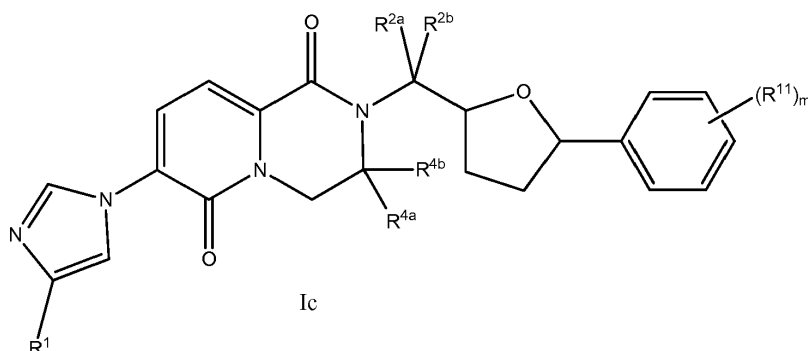
La Fórmula Ib que se muestra en lo sucesivo es un subconjunto de la Fórmula I tal como se muestra en la que x es imidazolilo, R₃ es fenilo, z es 1 y R^{5a}, R^{5b}, R⁶ y R⁷ son, cada uno, hidrógeno. En la Fórmula Ib, tal como se muestra en lo sucesivo, R¹ está seleccionado de entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃; y es 0 o 1; R^{2a} y R^{2b} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; A es un cicloalquilo C₃-C₆ que está seleccionado de entre ciclopentilo o ciclohexilo, o A es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que está seleccionado de entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dihidroisoxazolilo, en la que el ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dihidroisoxazolilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente de entre halógeno o alquilo C₁-C₃; m es 1, 2 o 3; y cada R¹¹ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃ o ciclopropilo.



20 En ciertas realizaciones de la invención, en la Fórmula Ib tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; y es 1; R^{2a} y R^{2b} son independientemente hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno; A es tetrahidropiranilo; m es 1; y R¹¹ es CF₃. En ciertas realizaciones, el sustituyente CF₃ está unido al anillo de fenilo en la posición para.

25 En ciertas realizaciones de la invención, en la Fórmula Ib tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; y es 1; R^{2a} y R^{2b} son independientemente hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno; A es ciclohexilo; m es 1 y R¹¹ es cloro. En ciertas realizaciones, el sustituyente cloro está unido al anillo de fenilo en la posición para.

30 La Fórmula Ic que se muestra en lo sucesivo es un subconjunto de la Fórmula I tal como se muestra en la que x es imidazolilo, R₃ es fenilo, A es tetrahidrofuranilo, z es 1 y R^{5a}, R^{5b}, R⁶ y R⁷ son, cada uno, independientemente hidrógeno. En la Fórmula Ic, tal como se muestra en lo sucesivo, R¹ está seleccionado de entre hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃; R^{2a} y R^{2b} son independientemente hidrógeno o metilo; R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; el resto de tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente de entre halógeno o alquilo C₁-C₃; y R¹¹ está seleccionado de entre hidrógeno, flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃ o ciclopropilo.



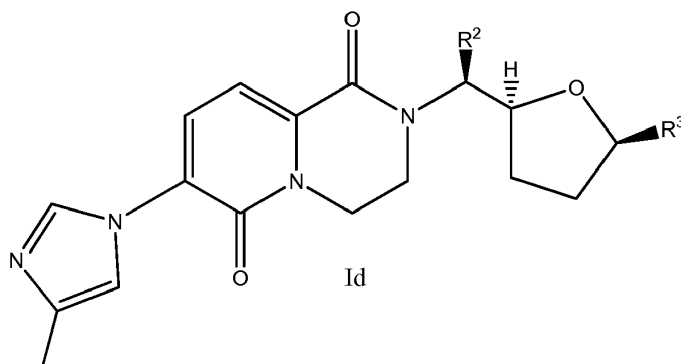
En ciertas otras realizaciones de la invención, en la Fórmula Ic tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; R^{2a} y R^{2b} son los dos hidrógeno; uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro es metilo; y R¹¹ es -CF₃. En ciertas realizaciones, el sustituyente -CF₃ en el anillo de fenilo está unido en la posición para.

5 En ciertas otras realizaciones de la invención, en la Fórmula Ic tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; R^{2a} y R^{2b} son los dos hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son los dos hidrógeno; el resto de tetrahidrofuranóilo está sustituido con un único sustituyente flúor o metilo; y R¹¹ es -CF₃. En ciertas realizaciones, el sustituyente -CF₃ en el anillo de fenilo está unido en la posición para.

10 En ciertas otras realizaciones de la invención, en la Fórmula Ic tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; R^{2a} y R^{2b} son los dos hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son los dos hidrógeno; y R¹¹ es flúor, cloro, -CF₃, -SF₅ u -OCH₃.

En ciertas otras realizaciones de la invención, en la Fórmula Ic tal como se ha mostrado en lo que antecede, R¹ es metilo; uno de R^{2a} y R^{2b} es hidrógeno y el otro es metilo; R² es hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} son los dos hidrógeno; y R¹¹ es flúor, cloro, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ u -OCH₃.

15 La Fórmula Id que se muestra en lo sucesivo es un subconjunto de la Fórmula I tal como se muestra en la que x es imidazolilo, A es tetrahidrofuranóilo, z es 1 y R^{5a}, R^{5b}, R⁶ y R⁷ son, cada uno, independientemente hidrógeno. En la Fórmula Id que se muestra en lo sucesivo, R² es hidrógeno o metilo; R³ es arilo C₆-C₁₀ o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R¹¹, en la que cada R¹¹ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ y -OCHF₂.



20 En ciertas realizaciones de la Fórmula Id es tal como se ha mostrado en lo que antecede R³ es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R¹¹ que están seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ y -OCHF₂.

25 En ciertas otras realizaciones de la Fórmula Id es tal como se ha mostrado en lo que antecede R³ es tioenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R¹¹ que están seleccionados independientemente de entre flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ y -OCHF₂.

Farmacología

30 La investigación de la enfermedad de Alzheimer (EA) indica que la enfermedad está asociada a la acumulación de pacas de formas y tamaños variables en el cerebro. Las placas primarias asociadas con la EA son de proteína beta amiloide (Aβ). La Aβ se produce cuando el precursor de proteína amiloide (APP) experimenta la proteólisis sucesiva mediante β- y γ-secretasa (Haas, et al., "Trafficking and proteolytic processing of APP", *Cold Spring Harbor Perspect Med.*, 2011). La γ-secretasa es un complejo grande de cuatro proteínas integrales diferentes, una de las cuales ha sido identificada como el componente catalítico que comprende un componente incrustado en membrana inusual (De Strooper, Bart, et al, "Presenilins and γ-Secretase: Structure, Function, and Role in Alzheimer's Disease" *Cold*

Spring Harb Perspect Med 2012; 2: a006304). Los componentes catalíticos conocidos como presenilinas fueron descubiertos, en primer lugar, como sitios de mutaciones con sentido erróneo responsables del inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA). Subsiguientemente se encontró que las proteínas de membrana multipaso codificadas son los componentes catalíticos de las γ -secretasas, complejos de aspartil proteasa incrustados en membrana responsables de generar el extremo carboxilo de la proteína β amiloide (A β) a partir del precursor de proteína amiloide (APP). (De Strooper, Bart, et al, 2012). En consecuencia, la selección de las proteínas de γ -secretasa como un objetivo potencial para el descubrimiento de fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se ha convertido en el foco principal de la investigación de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de γ -secretasa y pueden ser usados para tratar afecciones o enfermedades del sistema nervioso central identificadas por tener actividad de gamma secretasa mejorada, tales como Niemann-Pick de tipo C; trastornos neurológicos (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; mal de Parkinson; lesión cerebral; accidente cerebrovascular; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arterioesclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada con el VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármaco, disquinesia tardía, mioclonos, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad por VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad, incluyendo temblores, y deterioro cognitivo moderado); deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome de X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano del sueño, insomnio, parasomnia y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, agorafobia y trastorno obsesivo-compulsivo); trastornos facticios (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos (incluyendo ludopatía compulsiva y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión grave, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión estacional, síndrome premenstrual (SPM), trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y depresión postparto); trastornos psicomotrizes; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); farmacodependencia (incluyendo dependencia de narcótico, alcoholismo, dependencia de anfetamina, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia); trastornos alimentarios (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de apetito desenfrenado, hiperfagia, obesidad, trastornos alimentarios compulsivos y pagofagia); trastornos de disfunción sexual, incontinencia urinaria, trastornos de daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinitus, deterioro y pérdida de la audición y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno de déficit de atención, trastorno hiperactivo de déficit de atención, trastorno de conducta y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, la Fórmula Ia, la Fórmula Ib y la Fórmula Ic o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; mal de Parkinson; Niemann Pick de tipo C; lesión cerebral; accidente cerebrovascular; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno psicomotriz (tal como ansiedad; trastorno facticio; trastorno de control de impulsos; trastornos del estado de ánimo; trastorno psicomotriz; trastorno psicótico; farmacodependencia; trastorno alimentario; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La revisión del texto de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) (2000, *American Psychiatric Association*, Washington D. C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos que se describen en el presente documento. El experto reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos que se describen en el presente documento, incluyendo aquellos según se describe en el DMS-IV y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el avance científico médico.

Formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede involucrar deglución, de tal modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal, o se puede emplear una administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera directa dentro del torrente sanguíneo, dentro del músculo o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal,

intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos apropiados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

5 En otra realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o por vía transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar directamente al ojo o el oído.

10 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular que se emplea. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones que se han indicado en lo que antecede. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrado en dosis individuales o divididas) por lo general es 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 15 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 de unidad de dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para conformar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (por lo general, no más de 4 veces). Las dosis múltiples por día se pueden usar por lo general para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

25 Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar 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 principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente. Un medicamento contiene por lo general de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante.

30 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 encontrarse en cualquier etapa del desarrollo.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más de compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de las afecciones que se indican en el presente documento.

35 Para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia en lo que antecede, los compuestos de la invención se pueden administrar, en sí, como compuesto. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son apropiadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

40 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 se puede formular con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, el cual puede contener de un 0,05 % a un 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede estar acoplado con polímeros adecuados como vehículos de fármaco direccionables. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a través de cualquier ruta adecuada, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Las composiciones y compuestos activos, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral o por vía tópica.

50 La administración oral de una forma de dosis sólida se puede presentar, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas o comprimidos, que contienen, 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 polvos o de gránulos. En otra realización, la forma farmacéutica oral es sub-lingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólida, ordinariamente los compuestos de la fórmula I se combinan con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes reguladores del pH o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

55 En otra realización, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires

farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes que se usan, por lo general, en la técnica (es decir, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o de perfume.

5 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis 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) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, de humectación y/o de suspensión adecuados.

10 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aspersiones, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran por medio de un dispositivo
15 transdérmico, la administración se logrará usando un parche o bien del tipo de reservorio y de membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones comunes para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos absorbibles, gasas, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos comunes incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietileno glicol y propileno glicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999).

20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de la presente invención está disuelto o suspendido en un vehículo apropiado. Una formulación común para la administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril e isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y
25 aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico entrelazado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden suministrar por medio de iontoforesis.

30 Para la administración intranasal o la administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran de manera conveniente en forma de solución o suspensión a partir de un recipiente de pulverización de bomba que es presionado o bombeado por el paciente, o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran por lo general en forma de polvo deshidratado (o bien solo; o bien como una mezcla, por ejemplo, en una combinación deshidratada con lactosa; o bien como una partícula
35 componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo deshidratado o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferentemente un atomizador que usa elementos electrohidrodinámicos para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

40 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede ser en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio común, pero se pueden usar varias alternativas según resulten apropiadas.

45 Se pueden usar también otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar a través de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en los libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se describe, por ejemplo, en Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman *et al.*, Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N. Y., 1980; y Kibbe *et al.*, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o estados de enfermedad. El compuesto o compuestos de la presente invención y otro agente o agentes terapéuticos se pueden administrar de manera simultánea (o bien en la misma forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas) o de manera secuencial. Un agente terapéutico ilustrativo puede ser, por ejemplo, un agonista de receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo de tal modo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Dichos dos o más compuestos se pueden administrar de manera simultánea, concurrente o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea se puede llevar a cabo a través del mezclado de los compuestos antes de la administración o por medio de la administración de los compuestos en el mismo punto de tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes rutas de administración.

Las frases "administración concurrente", "administración conjunta", "administración simultánea" y "administrados de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

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

Varios agentes farmacéuticamente activos se pueden seleccionar para su uso en conjunción con los compuestos de la Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, el trastorno o la afección que se va a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

- (i) inhibidores de acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezil (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonino (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (que también se conoce 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) e INM-176;
- (ii) amiloide- β (o fragmentos del mismo), tales como $A\beta_{1-15}$ conjugado para epítipo pan HLA de unión a DR (PADRE, ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD1 06 y V-950;
- (iii) anticuerpos para amiloide- β (o fragmentos del mismo), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (que también se conoce como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenoso (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y los que se describen en las Publicaciones de Patente Internacional con n.º WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/1 18959, en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos con n.º US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europea con n.º EP0994728 y 1257584 y en la Patente de los Estados Unidos con n.º 5.750.349;
- (iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, la acumulación y la fibrilación de amiloide) tales como dimebon, davunetida, eprodisato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapsos, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrina, bisnorcimserina (que también se conoce como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (que también se conoce como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su enantiómero *R* tarenflurbil (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, sulindac (CLINORIL), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno de sodio (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima de degradación de insulina (que también se conoce como insulisisina), el extracto ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilisisina (que también se conoce como endopeptidasa neutra (NEP)), escilo-inositol (también conocido como escilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, inhibidores BACE tales como ASP-1 702, SCFI-745966, JNJ-71 5754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; Moduladores de la Gamma Secretasa tales como ELND-007; e inhibidores RAGE (receptor de subproductos de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los que se describen en la patente de los Estados Unidos con n.º 7.285.293, incluyendo PTI-777;
- (v) agonistas de receptor alfa-adrenérgico, tales como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenileprina (que también se conoce como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinil (PROVIGIL), adrafinilyl armodafinil (N U VIGIL);
- (vi) agentes de bloqueo del receptor beta-adrenérgico (beta bloqueadores), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORCARD), 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), trihexifenidil (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXITROL), bromuro de pentienato, propanetelina (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 valpróico (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, que también se conoce 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), ramelteon, 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) bloqueadores de canal de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto original nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamil (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadin;
- (xi) inhibidores de 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, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), piperadol (MERETRAN), deanol (que también se conoce como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (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 benzofetamina (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 sodio de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas de receptor dopamina, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), tergurida espergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;
- (xv) antagonistas de receptor de dopamina, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, resperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), L-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 recaptación de dopamina tales como bupropion, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (que también se conoce como GBR-12909) y su éster de decanoato DBL-583 y amineptina;
- (xvii) agonistas de receptor de ácido gamma-amino-butiérico (GABA), tales como baclofen (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofen, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;
- (xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifan, tipolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, ácido trans-3-fluoro-3-(3-fluoro-4-pirolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutan carboxílico etilamida (PF-3654746 y los que se describen en la Publicaciones de Patente de los Estados Unidos con n.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; Publicaciones de Patente Internacional con n.º W02006/136924, W02007/063385, W02007/069053, W02007/088450, W02007/099423, W02007/105053, W02007/138431 y W02007/088462; y Patente de los Estados Unidos 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (conocido también como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido sintético de la proteína básica de mielina), fumarato de dimetilo, fingolimod (que también se conoce como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (que también se conoce 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), mofetilo de micofenolato (CELLCEPT), micofenolato de sodio (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucil (LEUKERAN), cladribina

- (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL) y 4-benciloxi-5-((5-undecil-2H-pirrol-2-iliden)metil)-2,2'-bi-1 H-pirrol (que también se conoce como PNU-156804);
- (xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- 5 (xxii) levodopa (o su éster de metilo o etilo), sola o en combinación con un inhibidor de DOPA decarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina);
- (xxiii) antagonistas de receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, ketamina (KETALAR), delucemina,
- 10 dexanabinol, dexefaroxan, dextrometofan, dextrorfan, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (que también se conoce como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaina, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel y remacimida;
- 15 (xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenil, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (que también se conoce como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (xxv) agonistas de receptor muscarínico (en particular, el subtipo M1), tales como cevimelina, 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);
- 25 (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliase, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, viluzol 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona oxima, desmoteplasa, anantibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, ispronidina, bis(4- β -D-glucopiranosiloxibencil)-2- β -D-glucopiranosil-2-isobutilotartrato (que también se conoce como dactilorina B o DHB), formobactina, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (que también se conoce como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (que también se conoce como SA-450 y Msc-1), factor estimulador de colonia de granulocito (que también se conoce como AX-200), BAY-38-7271 (que también se conoce como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- β -hidroxiepiandroesterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (que también se conoce como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (que también se conoce como MC-1), microplasma, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health),
- 30 estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research) y zonampanel;
- (xxvii) agonistas de receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropion, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (que también se conoce como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (que también se conoce como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos de Targacept) y RJR-2403;
- 45 (xxviii) inhibidores de 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), maprotilino (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropion (WELLBUTRIN) y radaxafina;
- (xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y los que se describen en la Patente de los Estados Unidos con n.º 6.235.742, (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, y los que se describen en la Patente de los Estados Unidos con n.º 6.174.884), (c) inhibidores de PDE3 (por ejemplo anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, paragrelil y pimobendan), (d) inhibidores de PDE4 (por ejemplo apremilast, ibudilastroflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (que también se conoce como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (que también se conoce como GRC 3886), tetomilast (que también se conoce como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (que también se conoce como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818 o mesembrina) y (e) inhibidores de PDE5 (por ejemplo Sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafil, mirodenafil, DA-8159, y los que se describen en las Solicitudes de Patente Internacional W02002/020521, W02005/049616, W02006/120552, W02006/126081, W02006/126082, W02006/126083 y W02007/122466), (f) inhibidores de PDE9 (por ejemplo BAY 73-6691 (Bayer AG) y los que se describen en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos con n.º US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)) y (g) inhibidor de PDE10 tal como 2-[4-(1-metil-4-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)fenoximetil]quinolina (PF-2545920) y SCH-1518291;
- 65 (xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo su clorhidrato, dihidroclorhidrato, sulfato, sales de bisulfato y

- gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxiclороquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);
- (xxxi) inhibidores de 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 (que también se conoce como LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N²-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (que también se conoce como E64d) y CA074Me;
- (xxxii) inhibidores y moduladores de γ -secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), el documento W020060430064 (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 receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, levopindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, lecozotan;
- (xxxiv) agonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina y zicronapina;
- (xxxv) agonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix);
- (xxxvi) antagonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como A-964324, AV1-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (que también se conoce como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (que también se conoce 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 recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, Citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIO), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;
- (xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofin-3 (NT-3), cardiotrofin-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN);
- (xxxix) inhibidores de transportador-1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-1 7305600, 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)tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida; y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento que se han descrito en lo que antecede. 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 llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

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

Los compuestos de la Fórmula I, la Fórmula Ia, la Fórmula Ib y Fórmula Ic, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar a través de los procedimientos que se describen en lo sucesivo, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son conocidas por los expertos en la materia. Los materiales de partida que se usan en el presente documento están disponibles en el mercado o se pueden preparar a través de procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (tales como los que se describen en los 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 en lo sucesivo en el presente documento.

50 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de los grupos protectores convencionales, tales como los que se describen 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 cuales se incorporan a la presente por referencia.

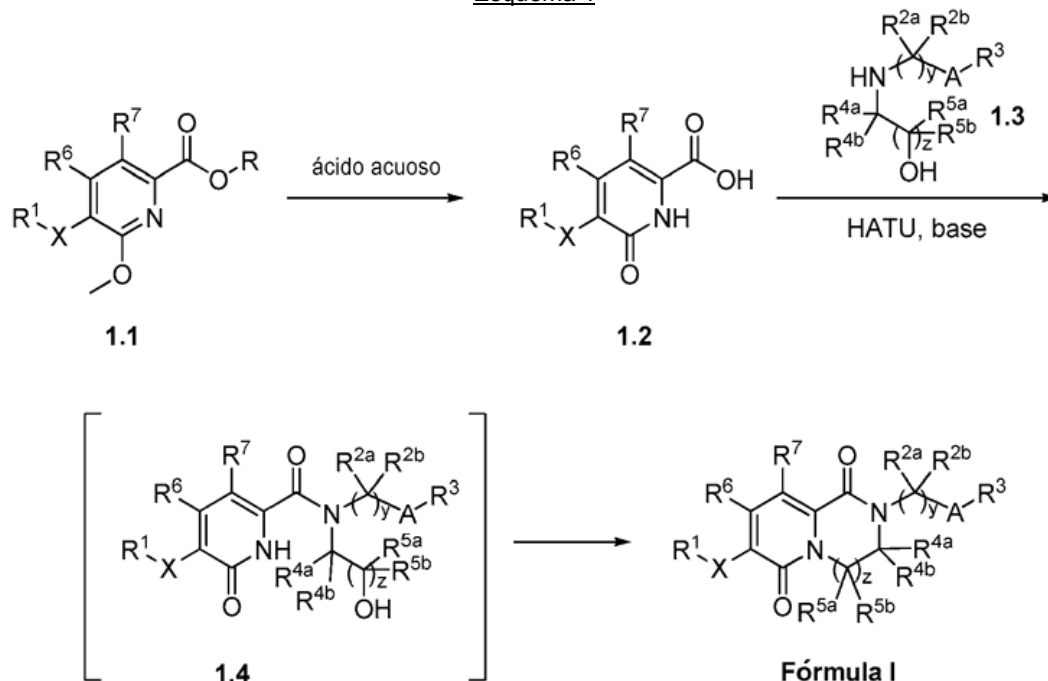
55 Los compuestos de la Fórmula I, la Fórmula Ia, la Fórmula Ib, la Fórmula Ic y la Fórmula Id, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción que se analizan en lo sucesivo. A menos de que se indique de otro modo, los sustituyentes en los Esquemas son tal como se definieron en lo que antecede. El aislamiento y purificación de los productos se logró a través de procedimientos convencionales, los cuales son conocidos por un químico experto.

60 Un experto en la materia comprenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices que se usan en los esquemas, procedimientos y Ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el

cual se introducen los mismos en los esquemas, y no se tiene por objeto que se correspondan necesariamente con los símbolos, superíndices y subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Estos no tienen la finalidad de restringir el alcance de la invención en modo alguno.

5

Esquema 1

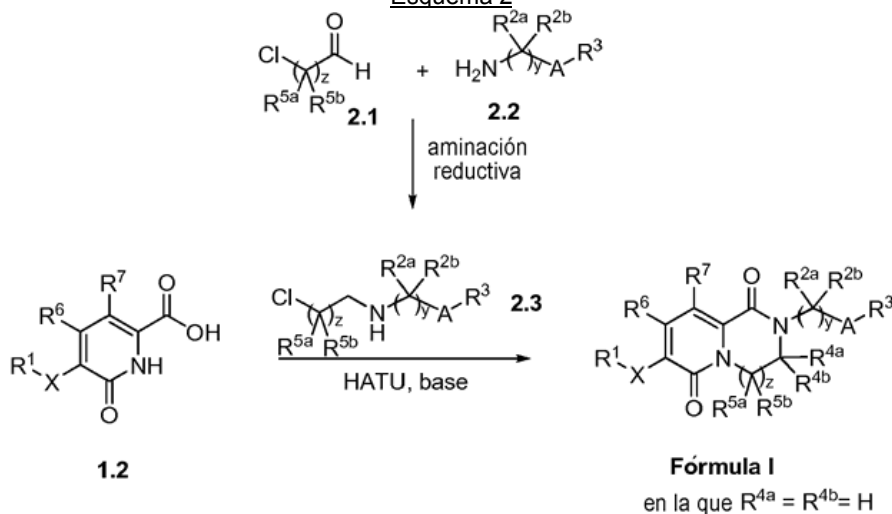


10

Esquema 1 ilustra un procedimiento para preparar los compuestos que se muestran mediante la Fórmula I. Un compuesto de la Fórmula 1.1 se calienta en presencia de un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico para proporcionar el ácido de piridinona correspondiente de la Fórmula 1.2. El producto intermedio de la Fórmula 1.2 es sometido a un acoplamiento de amida y a una reacción de ciclación *in situ* con un amino alcohol de la 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 lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina y en un disolvente tal como diclorometano, o N,N'-dimetilformamida.

15

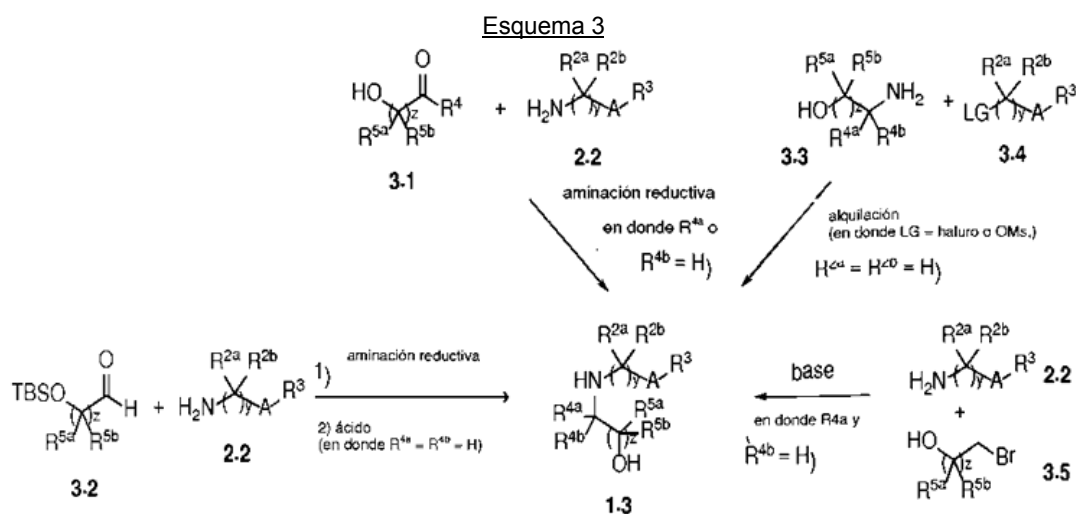
Esquema 2



20

El Esquema 2 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula I. Este procedimiento comienza con la reacción de cloroaldehído 2.1 y una amina de la Fórmula 2.2 usando uno de los muchos protocolos de aminación reductiva conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente adecuado como el metanol. Después de la purificación, la cloroalquilamina resultante 2.3 se puede aislar y almacenar como su sal de HCl. El compuesto final de la Fórmula I se puede preparar posteriormente mediante el 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 como BOP-Cl [cloruro (bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), T3P [anhídrido propilfosfónico] o HATU (preferiblemente HATU) en un disolvente tal como diclorometano.

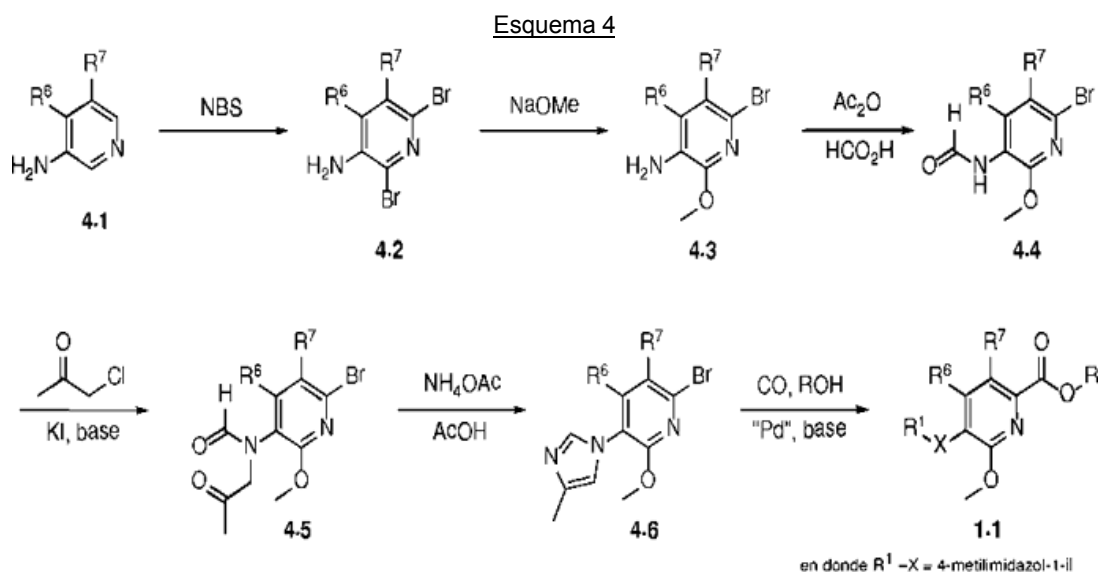


5 El reactivo de acoplamiento de aminoalcohol de la Fórmula 1.3 puede ser preparado a través de una amplia diversidad de procedimientos sintéticos, los cuales pueden ser fácilmente concebidos y desarrollados por un experto en la materia. Estos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos que se ilustran en el Esquema 3. Por ejemplo, el aminoalcohol de la Fórmula 1.3 puede ser preparado al llevar a cabo una aminación reductiva de una cetona de la Fórmula 3.1 con una amina de la Fórmula 2.2, usando uno de los muchos procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Otro procedimiento involucra la aminación reductiva de un aldehído de la Fórmula 3.2 con una amina de la Fórmula 2.2 seguido por la remoción del grupo protector TBS mediante el uso de un procedimiento adecuado que incluye un tratamiento con HCl metanólico o fluoruro de tetrabutilamonio. Otro procedimiento para la síntesis de un aminoalcohol de la Fórmula 1.3 involucra la alquilación de la amina 3.3 con un haluro o mesilato de la Fórmula 3.4. Otro procedimiento involucra alquilación de una amina de la Fórmula 2.2 con bromoalcohol 3.5. Los procedimientos de síntesis de varias aminas 2.2, así como procedimientos alternativos de preparación de aminoalcoholes 1.3, son ejemplificados en la Sección Experimental. Un experto en la materia, usando estas divulgaciones en combinación con lo que es comúnmente conocido en la técnica, puede generalizar adicionalmente esas síntesis a fin de permitir el acceso a una amplia diversidad de aminas 2.2 y aminoalcoholes 1.3 que incluyen pero no se limitan a variaciones en R^{2a}, R^{2b} y cicloalquilo y heterocicloalquilo A alternativos, y arilo y heteroarilo R³ con diferentes sustituciones.

10

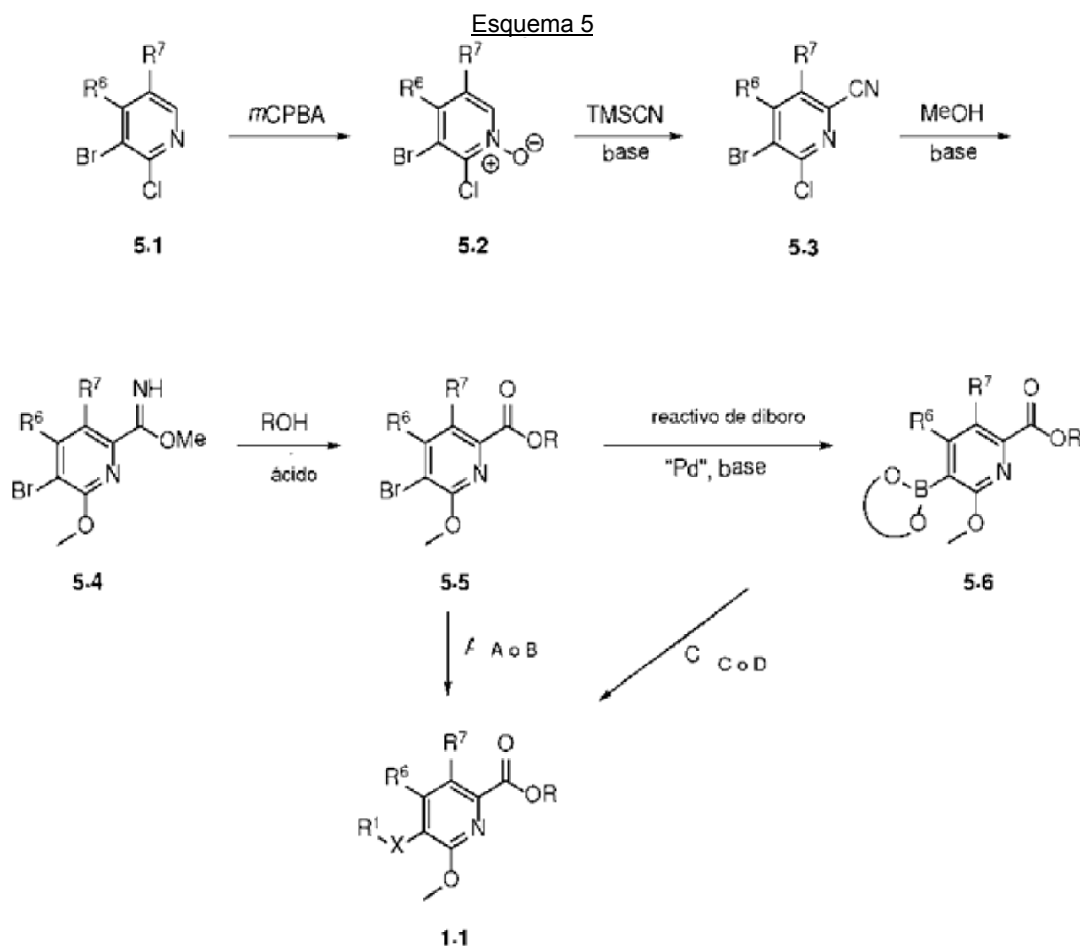
15

20



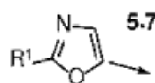
25 El Esquema 4 ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula 1.1 en la que R¹-X = 4-metilimidazol-1-ilo. Un compuesto de 3-aminopiridina de la Fórmula 4.1 se somete a bromación usando N-bromosuccinimida en un disolvente tal como una mezcla de DMSO y agua. El producto intermedio de la Fórmula 4.2 es calentado después con metóxido de sodio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano para obtener un compuesto de la Fórmula 4.3. El producto intermedio de la Fórmula 4.3 es tratado después con una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico para obtener una formamida de la Fórmula 4.4, la cual es alquilada

- 5 con cloroacetona en presencia de yoduro de potasio y una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como DMF. El producto intermedio resultante de la Fórmula 4.5 es calentado después en presencia de NH_4OAc en ácido acético a fin de proporcionar el derivado de imidazol 4.6. Por último, el compuesto de la Fórmula 1.1 puede ser preparado al someter el producto intermedio de la Fórmula 4.6 a una reacción de carbonilación. Esta transformación se puede llevar a cabo al calentar una solución de 4.6 y una base tal como trietilamina en un disolvente de alcohol tal como MeOH en una atmósfera de CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ DCM [[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio (II), complejo de diclorometano].

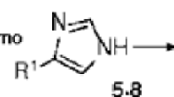


A) Acoplamiento de Suzuki: $\text{R}^1\text{X}-\text{B}(\text{OH})_2$, Pd, base

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



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



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

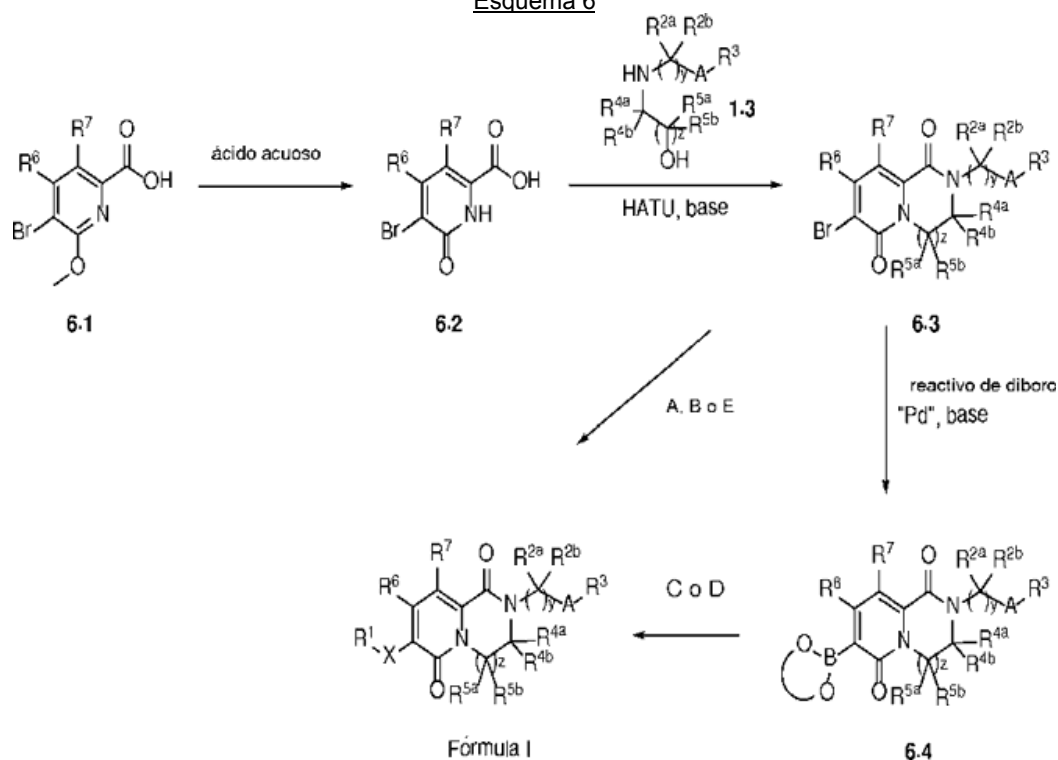
en donde X = anillo heteroarilo de 6 miembros
O un anillo heteroarilo de 5 miembros

- 10 El Esquema 5 muestra un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula 1.1. Un derivado de piridilo de la Fórmula 5.1 es oxidado con un agente oxidante tal como mCPBA [ácido 3-cloroperoxibenzoico] en un disolvente adecuado tal como dicloroetano para obtener el N-óxido correspondiente de la Fórmula 5.2. El producto intermedio de la Fórmula 5.2 es calentado después en presencia de TMSCN [cianuro de trimetilsililo] y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como acetonitrilo para obtener el producto intermedio de la Fórmula 5.3. El éster correspondiente puede ser preparado después a partir de 5.3 en dos etapas al someter 5.3 a metóxido de sodio en un disolvente tal como THF, seguido por el tratamiento con un alcohol y un ácido tal como HCl. El éster de la Fórmula 5.5 es un producto intermedio versátil que permite la introducción de una diversidad de heterociclos R^1X . Por ejemplo, 5.5 puede ser sometido a un acoplamiento de Suzuki con un ácido heteroarilborónico usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia [véase *Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695]. Como alternativa, el compuesto de la Fórmula 5.5 puede ser acoplado a un heterociclo X usando un enfoque de arilación
- 15
- 20

directa [véase D. Lapointe *et al.*, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 749-759, y las referencias en el mismo]. Por ejemplo, **5.5** puede ser acoplado a 2-metil-1,3-oxazol [la Fórmula **5.7** en la que R¹ = Me] mediante calentamiento en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dímero de cloruro de alilpaladio y una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como 1,4-dioxano para obtener el producto intermedio de la Fórmula **1.1** en el que R¹X = 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo.

Como alternativa, el compuesto de la Fórmula **5.5** puede ser convertido al boronato **5.6** correspondiente, usando un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un reactivo de diboro tal como 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3-dioxaborinano en presencia de acetato de potasio y un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)₂Cl₂ DCM en un disolvente tal como 1,4-dioxano. El producto intermedio de boronato resultante de la Fórmula **5.6** puede a su vez ser sometido a un acoplamiento de Suzuki con un haluro de heteroarilo para obtener el compuesto final de la Fórmula **1.1**. Otro procedimiento para la introducción de un heterociclo X involucra 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 ser acoplado a imidazol sustituido **5.8** mediante el calentamiento con una fuente de cobre adecuada tal como óxido de cobre o acetato de cobre en un disolvente tal como metanol en presencia de aire para obtener el producto intermedio de la Fórmula **1.1** en el que X = imidazol-1-ilo.

Esquema 6



A) Acoplamiento de Suzuki: R¹X-B(OH)₂; "Pd", base

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

C) Acoplamiento Chan-Lam: CuO₂ o Cu(OAc)₂; heteroarilos de 5 miembros tales como

D) Acoplamiento de Suzuki: R¹X-Br; "Pd", base

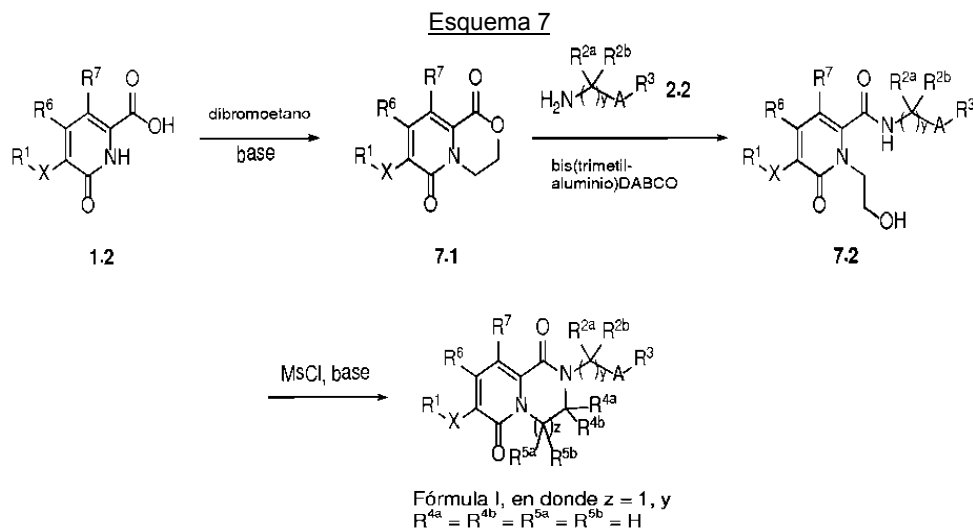
E) Base, y un heteroarilo tal como

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

El Esquema 6 ilustra un procedimiento para la síntesis de compuestos de la Fórmula I. El procedimiento comienza mediante el calentamiento del compuesto de la Fórmula **6.1** en un ácido tal como ácido clorhídrico para dar el producto intermedio de ácido de piridinona **6.2**. El ácido de la Fórmula **6.2** se puede someter a una reacción de acoplamiento/ciclación con un aminoalcohol de la Fórmula **1.3** para obtener un producto intermedio de la Fórmula **6.3** usando la química que se describe en el Esquema 1. El compuesto final, Fórmula I, se puede formar después de

manera directa a partir de **6.3** o a través de boronato **6.4** usando las estrategias que se describen en el Esquema 5. Como alternativa, los compuestos de la Fórmula I en la que el heterociclo X está unido al anillo de piridinona a través de un enlace C-N se pueden formar mediante sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, el triazol **6.5** puede ser acoplado a **6.3** mediante el calentamiento en presencia de una base tal como K_2CO_3 y un disolvente tal como DMSO para obtener el compuesto final de la Fórmula I en la que X = triazol-1-ilo.

5

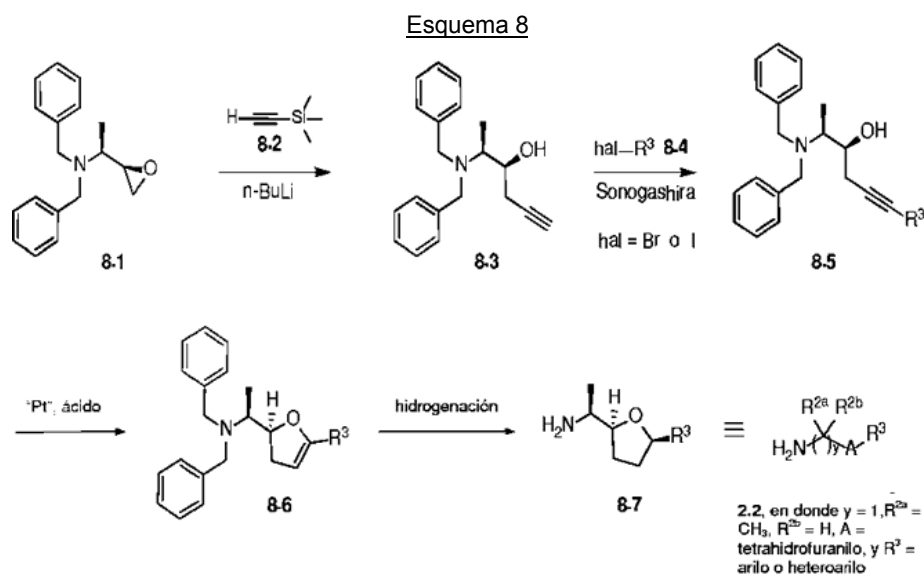


Esquema 7 ilustra un procedimiento para la síntesis de compuestos de la Fórmula I en la que $z = 1$ y $R^{4a} = R^{4b} = R^{5a} = R^{5b} = H$. El procedimiento involucra el calentamiento de una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1.2**, dibromoetano, y una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente tal como DMF para obtener el producto intermedio de lactona **7.1**. La lactona de la Fórmula **7.1** se puede hacer reaccionar después con una amina de la Fórmula **2.2** en presencia de un reactivo tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) o producto de adición de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en un disolvente tal como THF para obtener el alcohol de amida de la Fórmula **7.2**. Este producto intermedio, a su vez, se puede hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como THF seguido por tratamiento con una base tal como 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirrido [1,2-a]pirimidina para obtener el compuesto de la Fórmula I en la que $z = 1$ y $R^{4a} = R^{4b} = R^{5a} = R^{5b} = H$. Como alternativa, el cierre de anillo se puede efectuar de una manera por etapas al convertir en primer lugar el alcohol **7.2** en el cloruro correspondiente mediante un tratamiento con cloruro de tionilo, seguido por la desprotonación de la amida NH con una base adecuada tal como bis(trimetilsilil)amida de litio para obtener el compuesto final, Fórmula I.

10

15

20



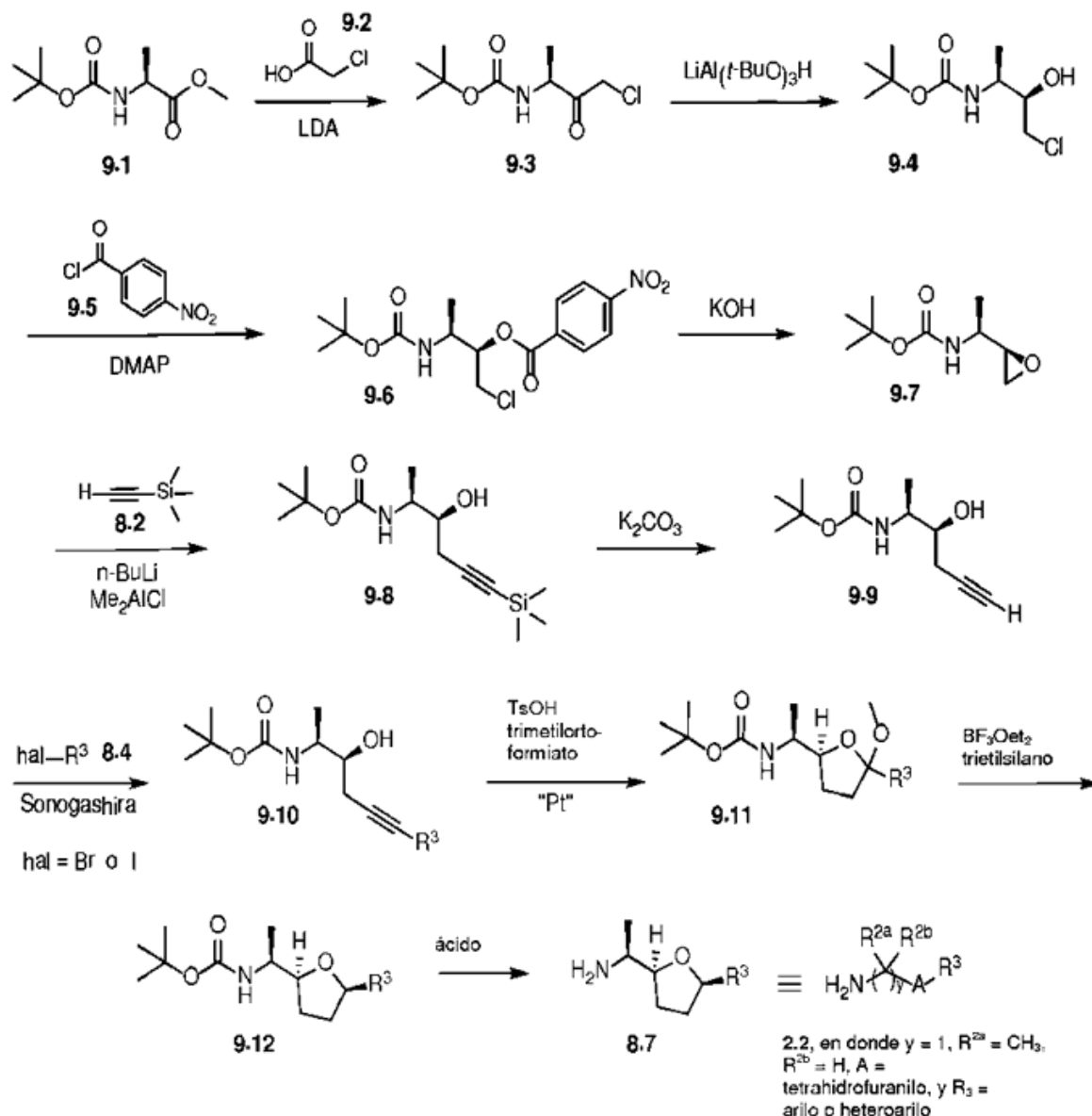
El Esquema 8 ilustra un procedimiento para la síntesis de aminas de la Fórmula **8.7**, que representa un subconjunto de la estructura general de la Fórmula **2.2**. La síntesis comienza con la desprotonación de etil(trimetil)silano usando una base adecuada tal como *n*-butil litio en un disolvente tal como THF. Esta mezcla se añade después a una solución de un epóxido de la Fórmula **8.1** (véase J. Barluenga *et al.*, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6696-6699) en un disolvente tal como THF. El alquino resultante de la Fórmula **8.3** puede ser sometido después a un acoplamiento de

25

Sonogashira con un arilo o haluro de heteroarilo de la Fórmula 8.4 (en la que hal = bromo o yodo) usando condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia (véase R. Chinchilla *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 5084-5121) para obtener un compuesto de la Fórmula 8.5. Este producto intermedio es sometido después a una reacción de ciclación mediada por un catalizador de platino tal como di-*p*-clorodichlorobis(etilen)diplatino (II) y un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como CF_2Cl_2 para obtener un producto intermedio dihidrofurano de la Fórmula 8.6. Por último, la hidrogenación de transferencia usando formiato de amonio y un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio en carbono en un disolvente tal como metanol produce la amina 8.7, la cual es un subconjunto de la Fórmula 2.2, en la que $y = 1$, $\text{R}^{2a} = \text{CFI}_3$, $\text{R}^{2b} = \text{FH}$, A = tetrahidrofuranilo y $\text{R}^3 =$ arilo o heteroarilo.

10

Esquema 9



15

20

El Esquema 9 ilustra un procedimiento alternativo para la síntesis de aminas de la Fórmula 8.7, un subconjunto de la estructura general de la Fórmula 2.2. El éster de metilo de la Fórmula 9.1 se hace reaccionar con el dianión resultante de la desprotonación del ácido cloroacético (9.2) con una base adecuada tal como LDA en un disolvente tal como THF. La α -clorocetona resultante de la Fórmula 9.3 se hace reaccionar después con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio tri-*tert*-butoxialumino en un disolvente tal como éter de dietilo para obtener la clorohidrina 9.4, la cual a su vez puede ser convertida al *p*-nitrobenzoato 9.6 mediante acilación con cloruro de *p*-nitrobenzoilo (9.5) en presencia de DMAP [4-(dimetilamin)piridina] y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano. El producto intermedio de la Fórmula 9.6 es tratado después con una base tal como hidróxido de potasio, dando como resultado la formación de un epóxido de la Fórmula 9.7. En analogía con el Esquema 8, el epóxido 9.7 puede ser sometido a una apertura de anillo con el acetilido resultante de la

desprotonación de **8.2** con una base tal como *n*-butil litio en presencia de cloruro de dimetilaluminio en un disolvente tal como tolueno para obtener el alquino de la Fórmula **9.8**. Este producto intermedio, a su vez, es sometido después a remoción del grupo trimetilsililo mediante la exposición a un disolvente prótico tal como metanol y una base tal como carbonato de potasio para suministrar el alquino desprotegido **9.9**. Este producto intermedio es sometido después a un acoplamiento de Sonogashira con el haluro de arilo **8.4**, tal como se ha descrito en el Esquema 8, para obtener el producto intermedio de la Fórmula **9.10**. Este producto intermedio es sometido después a una reacción de ciclación mediada por un catalizador de platino tal como di-*p*-clorodiclorobis(etileno)diplatino (II), un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico y ortoformiato de trimetilo en un disolvente tal como MeOH para obtener el compuesto de la Fórmula **9.11**. El tratamiento de **9.11** con trifluoruro dietileterato de boro y un agente reductor tal como trietilsilano en un disolvente adecuado tal como diclorometano suministra el tetrahidrofurano de la Fórmula **9.12**. Por último, la remoción del grupo protector Boc mediante la exposición a un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano o 1,4-dioxano proporciona la amina **8.7**, la cual es un subconjunto de la Fórmula **2.2** en la que $y = 1$, $R^{2a} = CH_3$, $R^{2b} = H$, $A =$ tetrahidrofuranilo y $R^3 =$ arilo o heteroarilo.

Cuando los productos intermedios que se usan para sintetizar los compuestos de la presente invención incorporan un centro básico, sus sales de adición de ácido pueden ser empleadas en trayectorias sintéticas. Las sales de adición de ácido incluyen pero no se limitan a las obtenidas de ácidos inorgánicos, tales como 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, máleico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen por lo general, pero sin limitarse a, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de los ácidos orgánicos.

Ejemplos específicos de los 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, alcanforato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, 3-fenilpropionato, pivalato y undecanoato.

Además, cuando los productos intermedios que se usan para preparar los compuestos de la invención transportan un resto ácido, las sales adecuadas de los mismos pueden ser empleadas para la síntesis. Dichas sales incluyen sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de litio, de sodio o de potasio; sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como aminas o cationes de amonio cuaternario. Las sales orgánicas de dichos productos intermedios ácidos se pueden elaborar a partir de aminas primarias, secundarias o terciarias tales como metilamina, dietilamina, etilendiamina o trimetilamina. Las aminas cuaternarias pueden ser preparadas 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, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) y otros.

Procedimientos Experimentales y Ejemplos de Trabajo

Lo siguiente ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, o bien solos o bien en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Se entenderá que los compuestos de productos intermedios de la invención que se han descrito en lo que antecede no están limitados al enantiómero particular que se muestra, sino que incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Procedimientos Experimentales

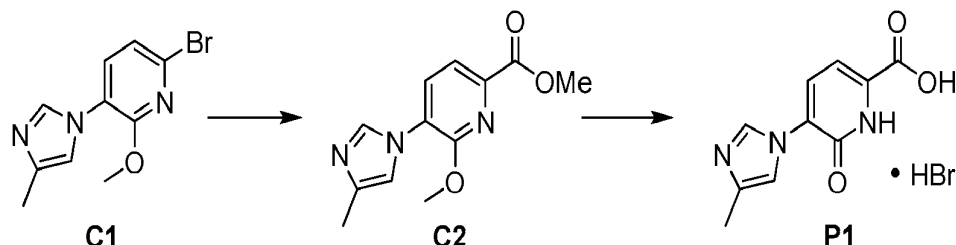
En general, los experimentos se llevaron a cabo en una atmósfera inerte (de nitrógeno o de argón), en particular en los casos en los que se emplearon reactivos o productos intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Los disolventes y reactivos disponibles en el mercado fueron usados en general sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando sea apropiado (en general los productos Sure-Seal™ facilitados por Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Por lo general, los productos fueron deshidratados a vacío antes de ser llevados a reacciones adicionales o enviados para la realización de pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas son notificados a partir de o bien instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases - espectrometría de masas (GCMS). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) son expresados en partes por millón (ppm, δ) con referencia a picos residuales a partir de los disolventes deuterados que se emplearon.

Para los procedimientos de referenciación de síntesis en otros Ejemplos o Procedimientos, pueden variar las condiciones de reacción (la duración y temperatura de la reacción). En general, las reacciones fueron seguidas de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y sometidas a un tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolvente que se

usan para los eluyentes/gradients fueron seleccionados para suministrar unos R_f o tiempos de retención apropiados.

Preparaciones

Preparación P1: ácido 5-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de bromhidrato (**P1**)



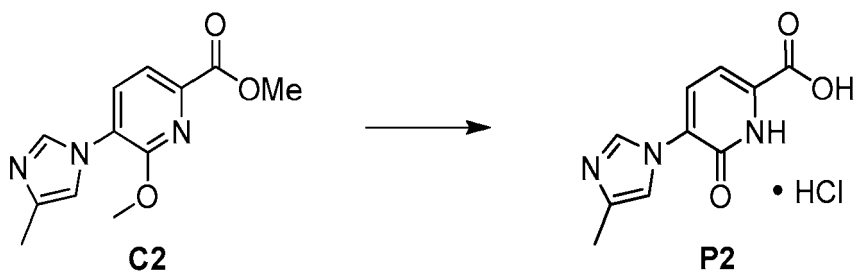
5

Etapa 1. Síntesis de 6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina-2-carboxilato de metilo (**C2**).

A una solución de la 6-bromo-2-metoxi-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina conocida (**C1**, T. Kimura *et al.*, publicación de solicitud de patente de EE. UU. 2009, US 20090062529 A1) (44,2 g, 165 mmol) en metanol (165 ml) se añadió trietilamina (46 ml, 330 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo de diclorometano (6,7 g, 8,2 mmol). La mezcla se desgasificó varias veces con nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C en atmósfera de CO (3 bares) en un aparato de Parr. Después de 30 minutos, la presión cayó a 0,5 bares; se añadió CO adicional hasta que la presión permaneció constante durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. La capa 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); la capa orgánica se lavó con agua (200 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 42,6 g, cuantitativo. Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de bromhidrato (**P1**).

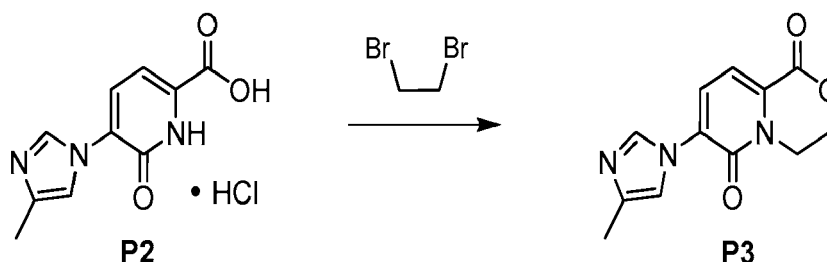
Una solución de **C2** (3,82 g, 15,9 mmol) en ácido acético (30 ml) y ácido bromhídrico acuoso (48 %, 30 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió en un baño de hielo; el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua enfriada con hielo (30 ml). La recristalización en etanol (20 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 3,79 g, 12,6 mmol, 79 %. LCMS m/z 220,1 ($M + 1$). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,6 (s muy a, 1H), 9,58-9,60 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,34 (s a, 3H).

25 Preparación P2: ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxílico, sal de clorhidrato (**P2**)

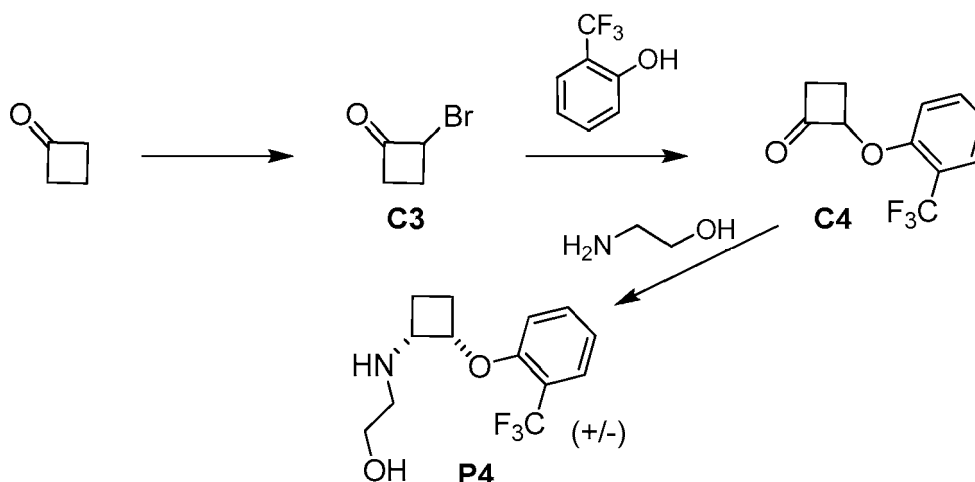


Una mezcla de **C2** (12,8 g, 51,8 mmol) y ácido clorhídrico al 37 % (25 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubiera enfriado a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración; este se agitó con 1,4-dioxano (2 x 20 ml) y se filtró de nuevo, para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 13 g, 51 mmol, 98 %. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,52 (s a, 1H), 8,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

30

Preparación P3: 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazina-1,6-diona (P3)

El compuesto **P2** (65 g, 250 mmol), 1,2-dibromoetano (52,5 g, 280 mmol) y carbonato de cesio (124 g, 381 mmol) se combinaron en *N,N*-dimetilformamida (850 ml) y se calentó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y se filtró a través de Celite. Después de la concentración del filtrado a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (cuarteto de AB, J_{AB} = 7,7 Hz, Δ_{vAB} = 33,4 Hz, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 2,30 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Preparación P4: 2-({*cis*-2-[2-(Trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}amino)etanol (P4)Etapa 1. Síntesis de 2-bromociclobutanona (**C3**).

Una solución de ciclobutanona (1,28 ml, 17,1 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C se trató gota a gota con bromo (0,88 ml, 17 mmol) a lo largo de 25 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió diclorometano (100 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,45 g, 16,4 mmol, 96 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,97-5,04 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutanona (**C4**).

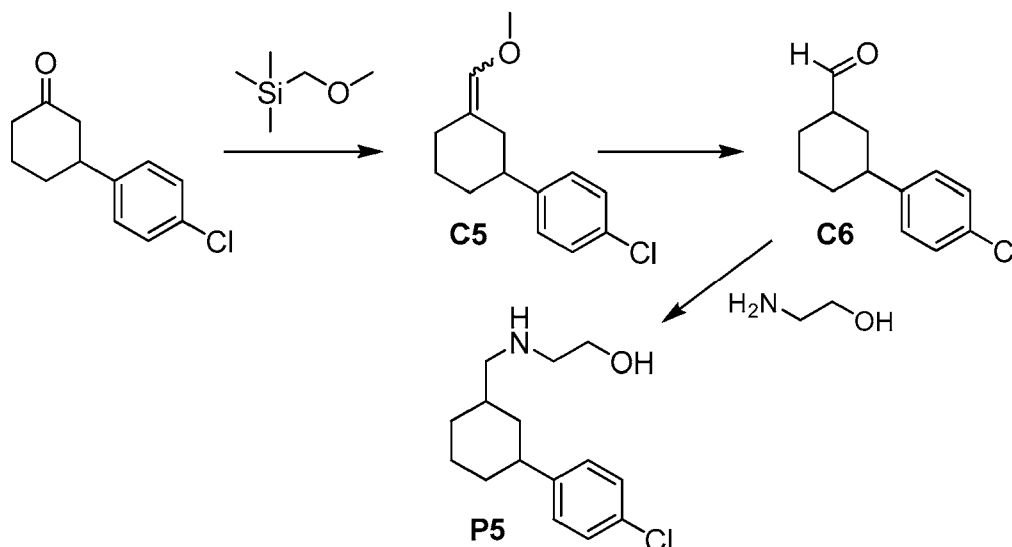
Una solución de 2-(trifluorometil)fenol (2,72 g, 16,8 mmol) en acetona (147 ml) a 0 °C se trató con carbonato de cesio (5,47 g, 16,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de **C3** (2,5 g, 16,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 3,5 g, 15 mmol, 89 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd a, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 2-({*cis*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}amino)etanol (**P4**).

Una solución de **C4** (3,5 g, 15 mmol) y 2-aminoetanol (1,03 g, 16,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (5,62 g, 25,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se trató con ácido acético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 70 % [10 % de amoníaco 2 N en metanol / 90 % de acetato de etilo])

en acetato de etilo) dio el compuesto del título como un aceite de color ámbar claro. Rendimiento: 2,1 g, 7,6 mmol, 51 %. La estereoquímica cis indicada se asignó de forma tentativa, sobre la base de experimentos de NOE (potenciación nuclear de Overhauser). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (dd a, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 6,99 (dd a, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 3H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H).

Preparación P5: 2-([3-(4-clorofenil)ciclohexil]metil)amino)etanol (**P5**)



Etapa 1. Síntesis de 1-cloro-4-[3-(metoximetilideno)ciclohexil]benceno (**C5**).

A una solución de (metoximetil)trimetilsilano (694 mg, 5,75 mmol) en tetrahidrofurano (6,8 ml) a -78°C se añadió gota a gota sec-butil litio (1,4 M, 4,45 ml, 6,23 mmol). La solución se calentó a -25°C , se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos, se enfrió a continuación hasta -78°C . A la reacción se añadió gota a gota 3-(4-clorofenil)ciclohexanona (preparada de acuerdo con el procedimiento de G. A. Whitlock *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3118-3121) (1,0 g, 4,8 mmol). La reacción se calentó a -25°C y se agitó durante 30 minutos, a continuación se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y agitar durante 48 horas. La reacción se diluyó con tetrahidrofurano (10 ml), se interrumpió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,25 g. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. GCMS m/z 236 (M^+).

Etapa 2. Síntesis de 3-(4-clorofenil)ciclohexanocarbaldehído (**C6**).

C5 en bruto (1,25 g a partir de la etapa precedente, $\leq 4,8$ mmol) se disolvió en ácido fórmico acuoso (3 M, 2,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 100 % de acetato de etilo en heptanos) dio el compuesto del título en forma de un aceite, que se supuso por RMN de ^1H que esta era una mezcla aproximadamente 4 : 1 de los dos estereoisómeros. Rendimiento: 338 mg, 1,52 mmol, 32 % en dos etapas. GCMS m/z 222 (M^+). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ [9,65 (d, $J = 1,4$ Hz) y 9,79 (s a, total 1 H)], 7,25-7,30 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 1,21-2,66 (m, 10 H).

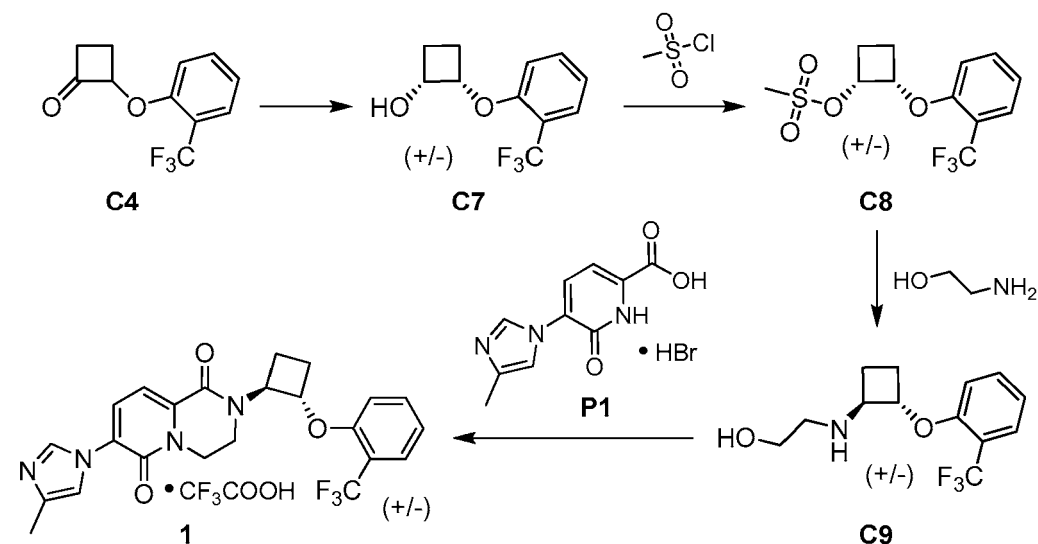
Etapa 3. Síntesis de 2-([3-(4-clorofenil)ciclohexil]metil)amino)etanol (**P5**).

A una solución de **C6** (338 mg, 1,52 mmol) en metanol (5 ml) se añadió 2-aminoetanol (139 mg, 2,28 mmol) seguido de ácido acético (89 μl , 1,55 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió a continuación hasta 0°C . Se añadió borohidruro de sodio (115 mg, 3,04 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se interrumpió con agua y, a continuación, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto como un líquido. Rendimiento: 362 mg, 1,35 mmol, 89 %. Se supuso que esto era una mezcla de estereoisómeros. LCMS m/z 268,3 ($\text{M} + 1$). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 7,22-7,28 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 3,63 (dd, $J = 5,3, 5,1$ Hz, 2H), 2,75 (dd, $J = 5,3, 5,1$ Hz, 2H).

Ejemplos

Ejemplo 1

7-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{*trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato (**1**)



5

Etapa 1. Síntesis de *cis*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutanol (**C7**).

El compuesto **C4** (3,00 g, 13,0 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió borohidruro de sodio (1,48 g, 39,1 mmol) en porciones a lo largo de 10 minutos, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos más antes de dejarse calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Dos purificaciones por cromatografía sobre gel de sílice [Gradientes: 1) de un 0 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano; 2) de un 0 % a un 50 % de diclorometano en heptano] proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Al producto se le asignó de forma tentativa una estereoquímica *cis* sobre la base de estudios de NOE. Rendimiento: 650 mg, 2,80 mmol, 22 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd a, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (ddd a, J = 8,2, 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (dd a, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86-4,91 (m, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 2,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,02-2,22 (m, 3H).

10

15

Etapa 2. Síntesis de metanosulfonato de *cis*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutanol (**C8**).

Una mezcla de **C7** (484 mg, 2,08 mmol), trietilamina (0,87 ml, 6,3 mmol) y diclorometano (30 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 4,2 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de 30 minutos más a 0 °C, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 640 mg, 2,06 mmol, 99 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd a, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,06 (dd a, J = 7,7, 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 2H).

20

25

Etapa 3. Síntesis de 2-({*trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}amino)etanol (**C9**).

Una mezcla de **C8** (500 mg, 1,61 mmol) y 2-aminoetanol (5 ml) se calentó a 90 °C durante 18 horas, a continuación a 100 °C durante 24 horas más. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 5 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPLC (Columna: Phenomenex Luna C18(2), 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en metanol; Gradiente: de un 5 % a un 100 % de B) dio el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 191 mg, 0,694 mmol, 43 %. LCMS *m/z* 276,3 (M + 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s a, 1H), 7,56 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,04 (dd a, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 3H), 2,99-3,15 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H).

30

35

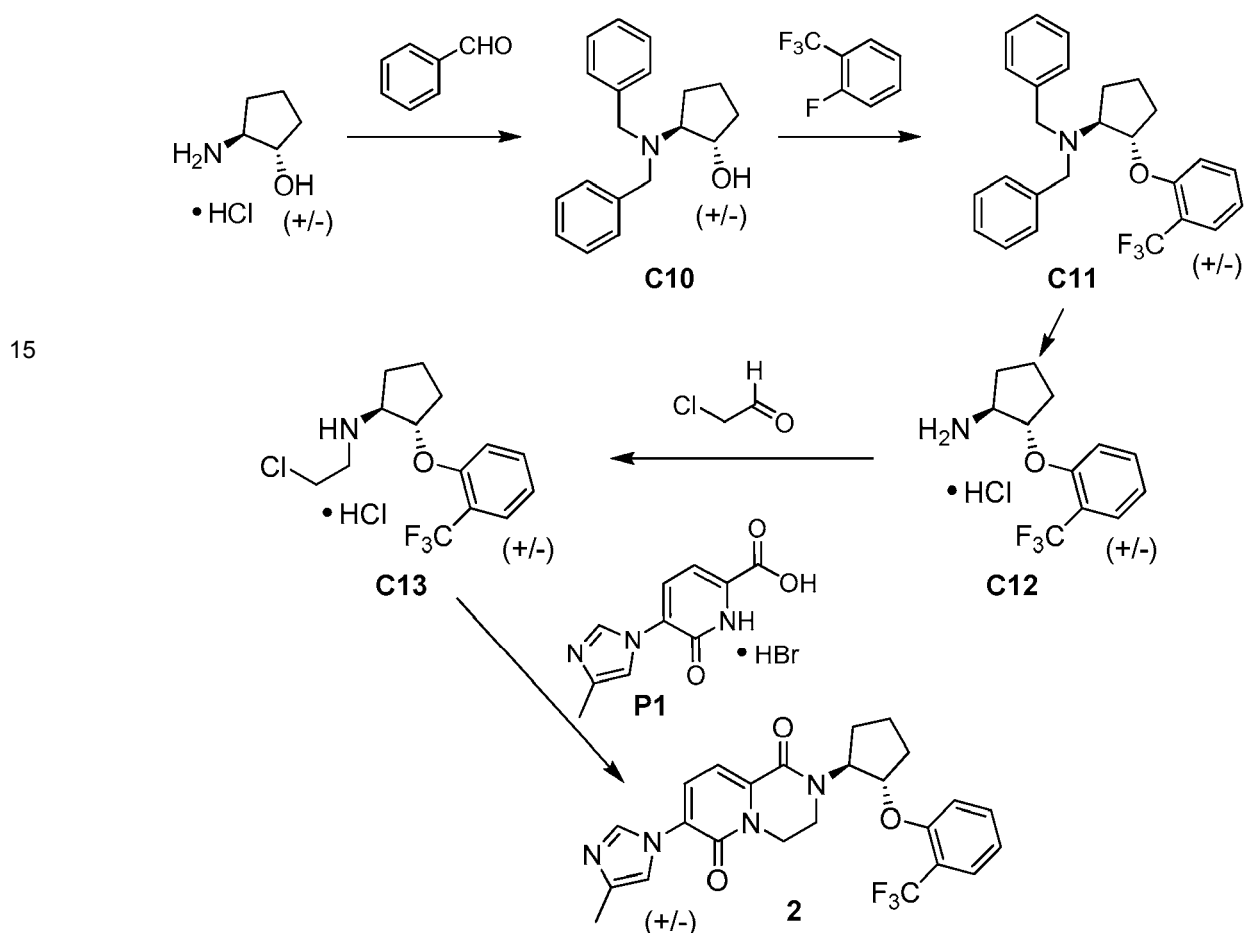
Etapa 4. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{*trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-

a)pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato (1).

Una mezcla de **P1** (35 mg, 0,13 mmol), **C9** (39 mg, 0,14 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 149 mg, 0,392 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,89 ml, 0,51 mmol) en diclorometano (2,3 ml) se agitó durante 20 horas. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación se realizó usando HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 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: de un 10 % a un 100 % de B). Rendimiento: 50 mg, 0,11 mmol, 85 %. LCMS *m/z* 459,1 (M + 1). Tiempo de retención: 2,53 minutos (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: de un 5 % a un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto).

Ejemplo 2

7-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{*trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (2)



Etapa 1. Síntesis de *trans*-2-(dibencilamino)ciclopentanol (**C10**).

A una solución de clorhidrato de *trans*-2-aminociclopentanol (385 mg, 2,82 mmol) en 1,2-dicloroetano se añadió benzaldehído (748 mg, 7,04 mmol) y trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas más, se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se recogió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 25 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un aceite de color dorado. Rendimiento: 734 mg, 2,61 mmol, 93 %. LCMS *m/z* 282,2 (M + 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,39 (m, 4H), 7,32 (dd a, J = 7,8, 7,2 Hz, 4H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,79 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,90-2,99 (m, 1H), 1,74-1,95 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de *trans*-*N,N*-dibencil-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentanamina (**C11**).

5 A una solución de **C10** (820 mg, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en un tubo de alta presión se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 175 mg, 4,37 mmol). Después de 15 minutos, se introdujo 1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,43 g, 8,74 mmol), el tubo se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas, a continuación de lo cual esta se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se recogió en acetato de etilo, se lavó a continuación con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 20 % a un 40 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título como un aceite de color dorado. Rendimiento: 212 mg, 0,498 mmol, 17 %. LCMS *m/z* 426,2 (M + 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 3,68 (cuarteto de AB, J_{AB} = 14,0 Hz, A_{VAB} = 41,1 Hz, 4H), 3,50-3,57 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,62-1,84 (m, 4H).

Etapa 3. Síntesis de *trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentanamina, sal de clorhidrato (**C12**).

15 Una solución de **C11** (212 mg, 0,498 mmol), cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano, 2 ml) y Pd al 10 %/C (100 mg) en metanol (5 ml) se hidrogenó a 50 psi en un agitador de Parr a 50 °C. Después de 3 horas, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un residuo oscuro. Rendimiento: 156 mg, cuantitativo. LCMS *m/z* 246,2 (M + 1).

Etapa 4. Síntesis de *trans*-*N*-(2-cloroetil)-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentanamina, sal de clorhidrato (**C13**).

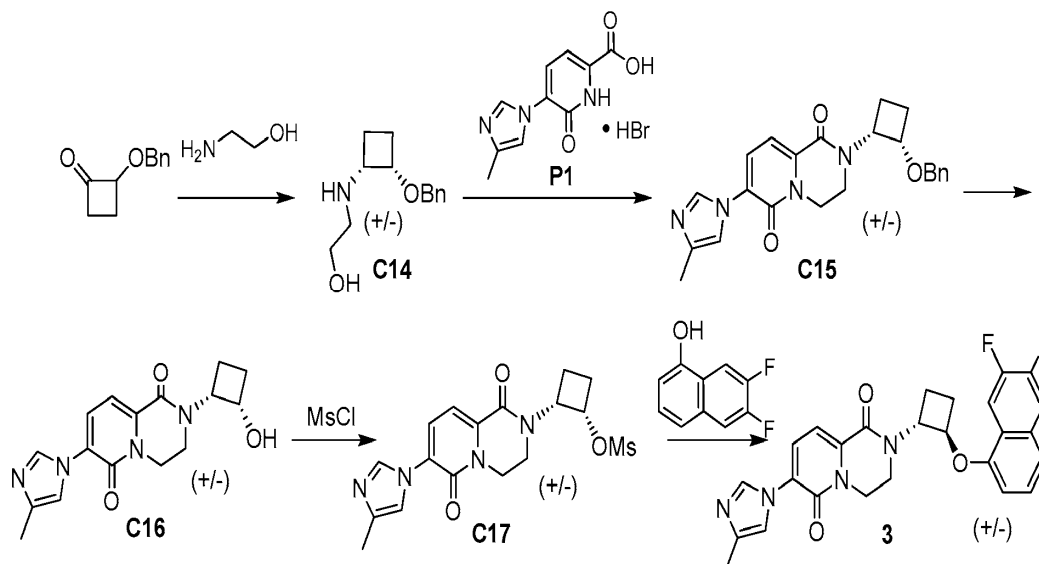
20 A una solución de **C12** (130 mg, 0,463 mmol), trietilamina (0,097 ml, 0,695 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (238 mg, 1,06 mmol) en metanol (5 ml) se añadió cloroacetaldehído (solución al 55 % en agua, 0,071 ml, 0,60 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Al filtrado se añadió cloruro de hidrógeno (2 N en éter dietílico, 2 ml) y la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 111 mg, 0,323 mmol, 70 %. LCMS *m/z* 308,1 (M + 1).

25 Etapa 5. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{*trans*-2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**2**).

30 A una solución de **P1** (80 mg, 0,27 mmol) y **C13** (110 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,07 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 97 %, 124 mg, 0,32 mmol). La reacción se agitó durante 5 días, a continuación se recogió en diclorometano adicional y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 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: de un 30 % a un 70 % de B) dio el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 3,6 mg, 7,6 µmol, 3 %. LCMS *m/z* 473,3 (M + 1). Tiempo de retención: 2,62 minutos (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: de un 5 % a un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto).

Ejemplo 3

2-{trans-2-[(6,7-Difluoronalfalten-1-il)oxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (3)



5 Etapa 1. Síntesis de 2-[[cis-2-(benciloxi)ciclobutil]amino]etanol (C14).

Una solución de 2-(benciloxi)ciclobutanona (preparada de acuerdo con el procedimiento de P. Bisel *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 4, 729-733; 2,35 g, 13,3 mmol) y 2-aminoetanol (1,63 g, 26,7 mmol) en diclorometano (47 ml) se trató con ácido acético (0,76 ml, 13,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,95 g, 26,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,9 g, 13 mmol, 98 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,39 (m, 5H), 4,51 (cuarteto de AB, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\Delta_{\text{VAB}} = 61,1$ Hz, 2H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,5 (s muy a, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 3H).

15 Etapa 2: Síntesis de 2-[cis-2-(benciloxi)ciclobutil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (C15).

El compuesto P1 (2,40 g, 8,00 mmol) y C14 (2,00 g, 9,04 mmol) se combinaron en diclorometano (160 ml) y se trataron con *N,N*-diisopropiletilamina (6,06 ml, 34,8 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 97 %, 7,84 g, 20,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 55 horas. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 50 % a un 100 % [10 % de amoníaco 2 N en metanol / 90 % de acetato de etilo] en acetato de etilo) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 2,95 g, 7,29 mmol, 91 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 8,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 6H), 7,18-7,20 (m, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 4,45 (cuarteto de AB, $J_{AB} = 11,7$ Hz, $\Delta_{\text{VAB}} = 52,2$ Hz, 2H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 2-[cis-2-hidroxíciclobutil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (C16).

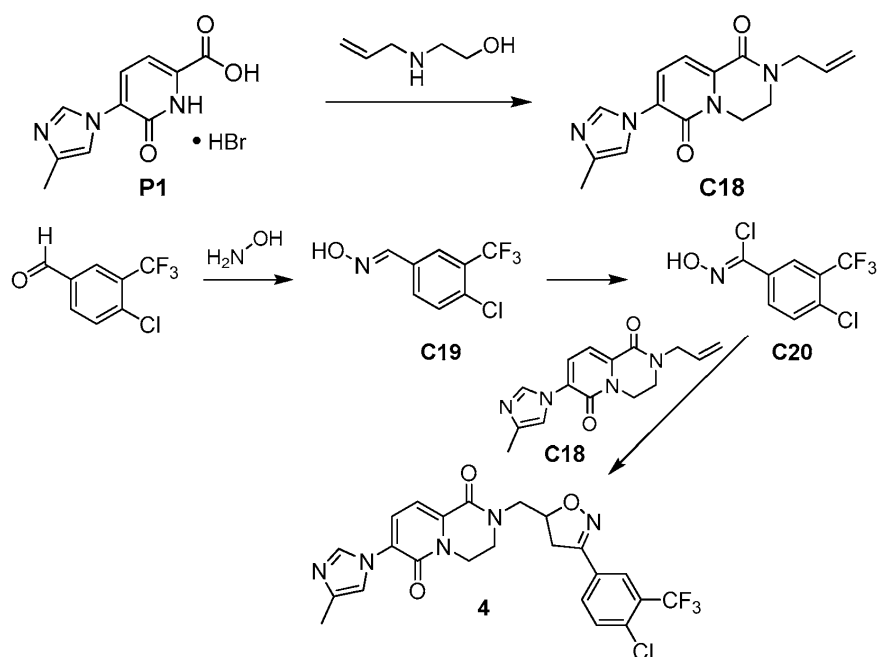
El compuesto C15 (2,50 g, 6,18 mmol) se mezcló con diclorometano (110 ml), se trató con ácido metanosulfónico (27 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (6 N) hasta que el pH alcanzó 12 y, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml, a continuación 5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 50 % a un 100 % [20 % de amoníaco 2 N en metanol / 80 % de acetato de etilo] en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,40 g, 4,45 mmol, 72 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H), 4,26-4,40 (m, 2H), 3,99 (ddd, $J = 13,4, 6,9, 4,3$ Hz, 1H), 3,68 (ddd, $J = 13,3, 7,8, 4,3$ Hz, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H). Etapa 4: Síntesis de metanosulfonato de *cis*-2-[7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]ciclobutilo (C17).

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (148 μ l, 1,91 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de **C16** (150 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (530 μ l, 3,82 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 175 mg, 0,45 mmol, 94 %. LCMS m/z 393,4 (M + 1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 5,13-5,20 (m, 1H), 4,47 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,3, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 4,37 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,4, 7,4, 4,0 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 13,3, 7,4, 4,1 Hz, 1H), 3,74 (ddd, J = 13,2, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,29 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,24-2,50 (m, 3H). Etapa 5: Síntesis de 2-{*trans*-2-[(6,7-difluoronaftalen-1-il)oxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**3**).

Una mezcla de **C17** (20 mg, 51 μ mol), 6,7-difluoronaftalen-1-ol (9,2 mg, 51 μ mol) y carbonato de potasio (35,6 mg, 255 μ mol) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 5 μ m; 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: de un 20 % a un 70 % de B). LCMS m/z 477,0 (M + 1). Tiempo de retención: 2,58 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; 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: de un 5 % a un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto).

Ejemplo 4

20 2-({3-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**4**)



Etapa 1: Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(prop-2-en-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**C18**).

25 El compuesto **P1** (2,02 g, 6,73 mmol) y 2-(prop-2-en-1-ilamino)etanol (preparado de acuerdo con el procedimiento de M. Matteucci *et al.*, publicación de solicitud de patente de EE. UU. 2007, US 20070060534 A1 20070315) (681 mg, 6,73 mmol) se combinaron en diclorometano (40 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,86 ml, 33,7 mmol) y la mezcla se agitó hasta que esta se volvió homogénea. Se añadió *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 97 %, 7,92 g, 20,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas.

30 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N) y la mezcla se extrajo tres veces con isopropanol al 20 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La purificación se realizó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 20 % [NH_3 2 M en metanol] en diclorometano) seguido de trituración con acetato de etilo. Rendimiento: 718 mg, 2,52 mmol, 38 %. Una segunda siembra se obtuvo a partir del filtrado por medio de una segunda trituración. Rendimiento: 221 mg, 0,77 mmol, 11 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,83 (ddt, J = 16,8, 10,5, 6,1 Hz, 1H), 5,28-5,35 (m, 2H), 4,34-4,38 (m, 2H), 4,21 (ddd, J = 6,0, 1,4, 1,2 Hz, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3H). Etapa 2: Síntesis de (*E*)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-hidroximatanimina (**C19**).

A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído (93,9 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) y etanol (0,9 ml) se añadió hidroxilamina (50 % en agua, 0,20 ml) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadió metanol (3,0 ml), el disolvente se retiró a vacío, y el residuo se trituró con tolueno (2 x 1 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 101 mg, 0,45 mmol, 100 %.

5 Etapa 3: Síntesis de Cloruro de 4-cloro-*N*-hidroxi-3-(trifluorometil)benzenocarboximidoilo (**C20**).

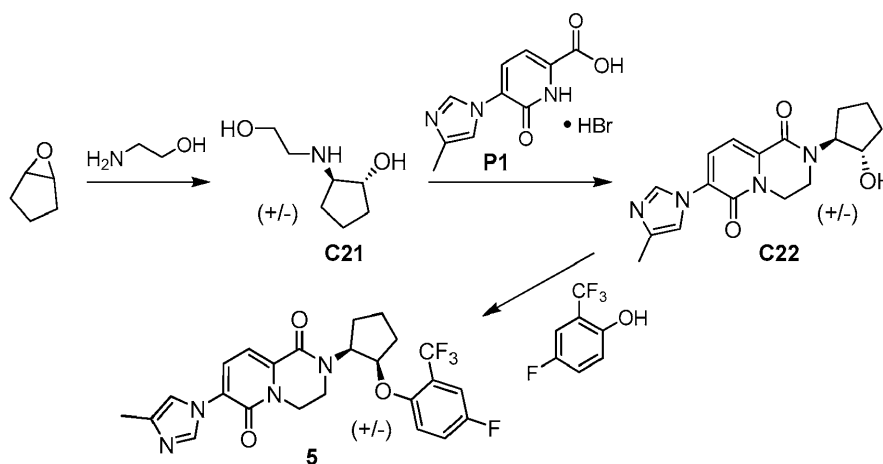
A una solución de **C19** (101 mg, 0,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,05 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (0,45 M en *N,N*-dimetilformamida, 1,05 ml, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 4: Síntesis de 2-({3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**4**).

Una solución de **C18** (0,4 M en diclorometano, 0,375 ml, 0,15 mmol) se añadió a la mezcla de reacción en bruto a partir de la etapa anterior, seguido de la adición de *N*-metilmorfolina (1,0 M en *N,N*-dimetilformamida, 0,60 ml, 0,60 mmol), y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la remoción de los disolventes a vacío, el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (5,0 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al 50 % (4,0 ml). La capa acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (4,0 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (HPLC) (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol (v/v); Gradiente: de un 5 % a un 100 % de B) dio un material asignado como el isómero de dihidro-1,2-oxazol 3,5-disustituido indicado sobre la base de experimentos de RMN bidimensional. Esto se concentró a partir de acetato de etilo tres veces para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 5,7 mg, 0,011 mmol, 7 %. LCMS *m/z* 505,9 (M + 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,13-7,16 (m, 1H), 5,11-5,20 (m, 1H), 4,45 (ddd, J = 14,3, 7,0, 4,1 Hz, 1H), 4,31 (ddd, J = 14,3, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,87-4,04 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,63 (dd, medio patrón de ABX, J = 17,5, 10,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, medio patrón de ABX, J = 17,6, 7,2 Hz, 1H), 2,28 (s a, 3H).

Ejemplo 5

2-{*cis*-2-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (5)



30

Etapa 1. Síntesis de *trans*-2-[(2-hidroxiethyl)amino]ciclopentanol (**C21**).

Una mezcla de 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (3,00 g, 35,7 mmol) y 2-aminoetanol (2,18 g, 35,7 mmol) en etanol (15 ml) se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol en diclorometano) dio el compuesto del título. Rendimiento: 1,6 g, 11 mmol, 31 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,43-4,64 (m a, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 1H).

35

Etapa 2. Síntesis de 2-[*trans*-2-hidroxiciclopentil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**C22**).

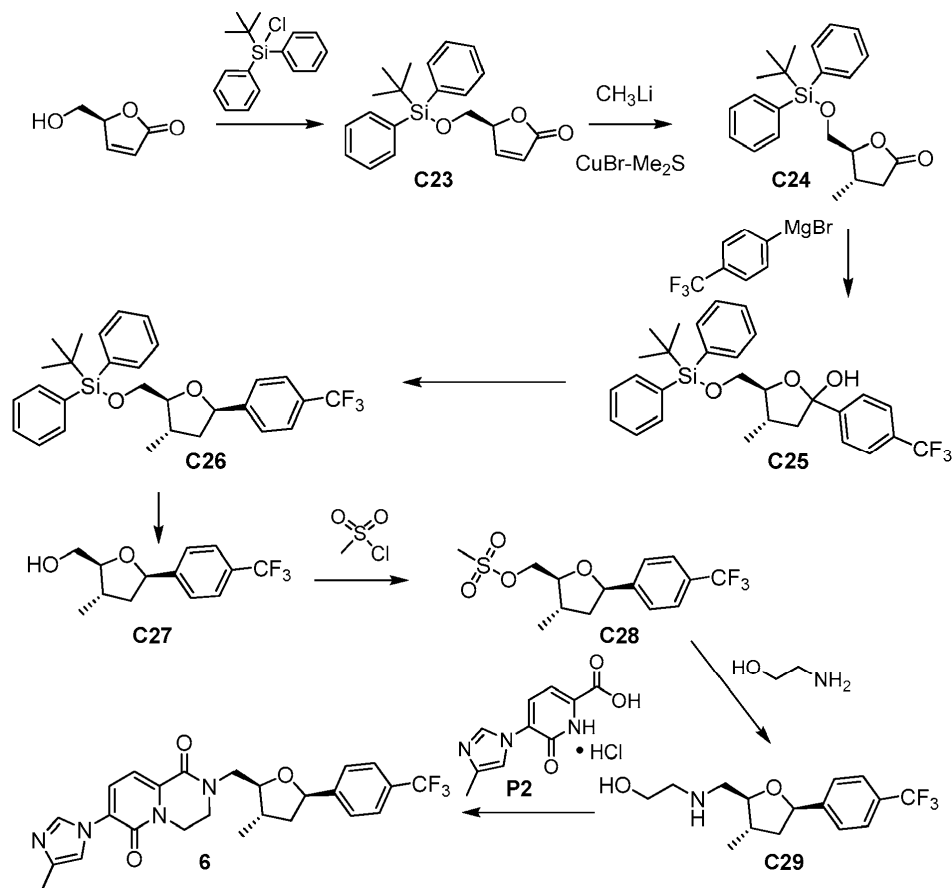
40 La reacción de **C21** con **P1** se realizó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1. Cuando la reacción se hubo completado según se evaluó por cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción se

diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con metanol al 5 % en diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Eluyente: metanol en diclorometano) y trituración con acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 340 mg, 1,04 mmol, 22 %. LCMS m/z 329,0 ($M + 1$). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,27 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,85-4,98 (m a, 1H), 4,44-4,60 (m, 1H), 4,03-4,36 (m, 3H), 3,59-3,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,42-1,96 (m, 6H). Etapa 3. Síntesis de 2-[*cis*-2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**5**).

Se añadió trifenilfosfina (12,2 mg, 0,046 mmol) a una solución de **C22** (11 mg, 0,033 mmol) y 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol (7,4 mg, 0,041 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml). La mezcla de reacción se trató con una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (94 %, 0,015 ml, 0,071 mmol) en tetrahidrofurano, y se calentó a 50 °C durante 18 horas, a continuación a 90 °C durante 4 horas. Las mismas cantidades de trifenilfosfina y de azodicarboxilato de diisopropilo se añadieron de nuevo, y el calentamiento se continuó a 90 °C durante 4 días más. La mezcla se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 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: de un 40 % a un 100 % de B) dio el compuesto del título. Rendimiento: 2,8 mg, 5,7 μmol , 17 %. LCMS m/z 491,1 ($M + 1$). Tiempo de retención: 2,32 minutos (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: de un 5 % a un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto).

Ejemplo 6

7-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**6**)



25 Etapa 1. Síntesis de (5*S*)-5-(((*tert*-butil (difenil)silil)oxi)metil)furan-2(5*H*)-ona (**C23**).

Imidazol (1,22 g, 17,6 mmol) y cloruro de *tert*-butil (difenil)sililo (3,95 ml, 15,4 mmol) se añadieron a una solución de (5*S*)-5-(hidroximetil)furan-2(5*H*)-ona (1,60 g, 14,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Esta se repartió a continuación entre *tert*-butil metil éter y agua; la capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 5 % a un 30 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto en

forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,20 g, cuantitativo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63-7,66 (m, 4H), 7,38-7,49 (m, 7H), 6,19 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,06-5,10 (m, 1H), 3,93 (dd, medio patrón de ABX, $J = 10,9, 4,5$ Hz, 1H), 3,88 (dd, medio patrón de ABX, $J = 10,8, 5,0$ Hz, 1H), 1,05 (s, 9H). Etapa 2. Síntesis de (4*S*,5*S*)-5-((*tert*-butil (difenil)silil)oximetil)-4-metildihidrofuran-2(3H)-ona (**C24**).

- 5 Un complejo de bromuro de cobre (I) - sulfuro de dimetilo (99 %, 3,65 g, 17,6 mmol) se suspendió en éter dietílico (25 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después de la adición gota a gota de metil litio (solución 1,6 M en éter dietílico, 22,0 ml, 35,2 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -25 °C. Una solución de **C23** (3,10 g, 8,79 mmol) en éter dietílico (20 ml) se añadió a una velocidad tal que la temperatura de reacción permaneció por debajo de -20 °C. Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite espeso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 3,20 g, 8,68 mmol, 99 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,87 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,73 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 17,6, 8,8$ Hz, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,18 (dd, $J = 17,4, 7,0$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de (4*S*,5*S*)-5-((*tert*-butil (difenil)silil)oxi)metil)-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-ol (**C25**).

- 20 Cloruro de cerio finamente molido (95 %, 6,98 g, 26,9 mmol) se calentó a 135 °C a alto vacío durante 2 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. A este material se añadió una solución de **C24** (3,20 g, 8,68 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml); la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y, a continuación, se enfrió hasta una temperatura interna de -45 °C. Se añadió bromuro de [4-(trifluorometil)fenil]magnesio (solución 0,48 M en tetrahidrofurano, 54,3 ml, 26,1 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -40 °C, y la agitación se continuó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con *tert*-butil metil éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto, que se obtuvo en forma de un aceite, se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 4,4 g, 8,6 mmol, 99 %. Etapa 4. Síntesis de *tert*-butil ((2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil] tetrahidrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (**C26**).

- 30 El compuesto **C25** (4,4 g, 8,6 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió trietilsilano (98 %, 6,97 ml, 42,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de trifluoruro dietileterato de boro (98 %, 5,50 ml, 42,7 mmol). Después de 1 hora a -78 °C, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con *tert*-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se combinaron con el producto de una reacción idéntica que se llevó a cabo sobre 2,5 g (4,9 mmol) de **C25** y se concentró a vacío. Dos purificaciones cromatográficas sobre gel de sílice [1] Gradiente: de un 0 % a un 2,5 % de acetato de etilo en heptano; 2) Eluyente: 1 % de acetato de etilo en heptano] dieron el producto (el segundo isómero de elución a partir de la columna) en forma de un aceite. Rendimiento: 1,19 g, 2,39 mmol, 18 %. La estereoquímica relativa indicada se asignó sobre la base de estudios de RMN de ^1H que se llevaron a cabo sobre el producto de la siguiente etapa. A los productos de las reacciones relacionadas (véase más adelante) se les asignó la estereoquímica correspondiente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,75 (m, 4H), 7,51 (s, 4H), 7,36-7,48 (m, 6H), 5,10 (dd, $J = 7,0, 6,8$ Hz, 1H), 3,91 (dd, medio patrón de ABX, $J = 10,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,80 (dd, medio patrón de ABX, $J = 10,9, 4,3$ Hz, 1H), 3,72 (ddd, $J = 7,1, 4,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de ((2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-il)metanol (**C27**).

- 45 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,62 ml, 2,62 mmol) a una solución de **C26** (1,19 g, 2,39 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió *tert*-butil metil éter, y la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 10 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 530 mg, 2,04 mmol, 85 %. La estereoquímica relativa indicada fue soportada por estudios de NOE sobre **C27** y su estereoisómero de arilo, que se obtuvo de la misma forma a partir del primer isómero de elución de la etapa anterior. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d a, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 5,09 (dd, $J = 7,2, 7,0$ Hz, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 6. Síntesis de metanosulfonato de ((2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofuran-2-il)metilo (**C28**).

- 55 El producto, que se obtuvo en forma de un aceite, se preparó a partir de **C27** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1. Rendimiento: 689 mg, 2,04 mmol, 100 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d a, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 5,13 (dd a, $J = 7,1, 6,9$ Hz, 1H), 4,43 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,0, 3,4$ Hz, 1H), 4,37 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,0, 5,6$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J = 7,2, 5,6, 3,3$ Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 7. Síntesis de 2-[(2S,3S,5R)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metilamino]etanol (**C29**).

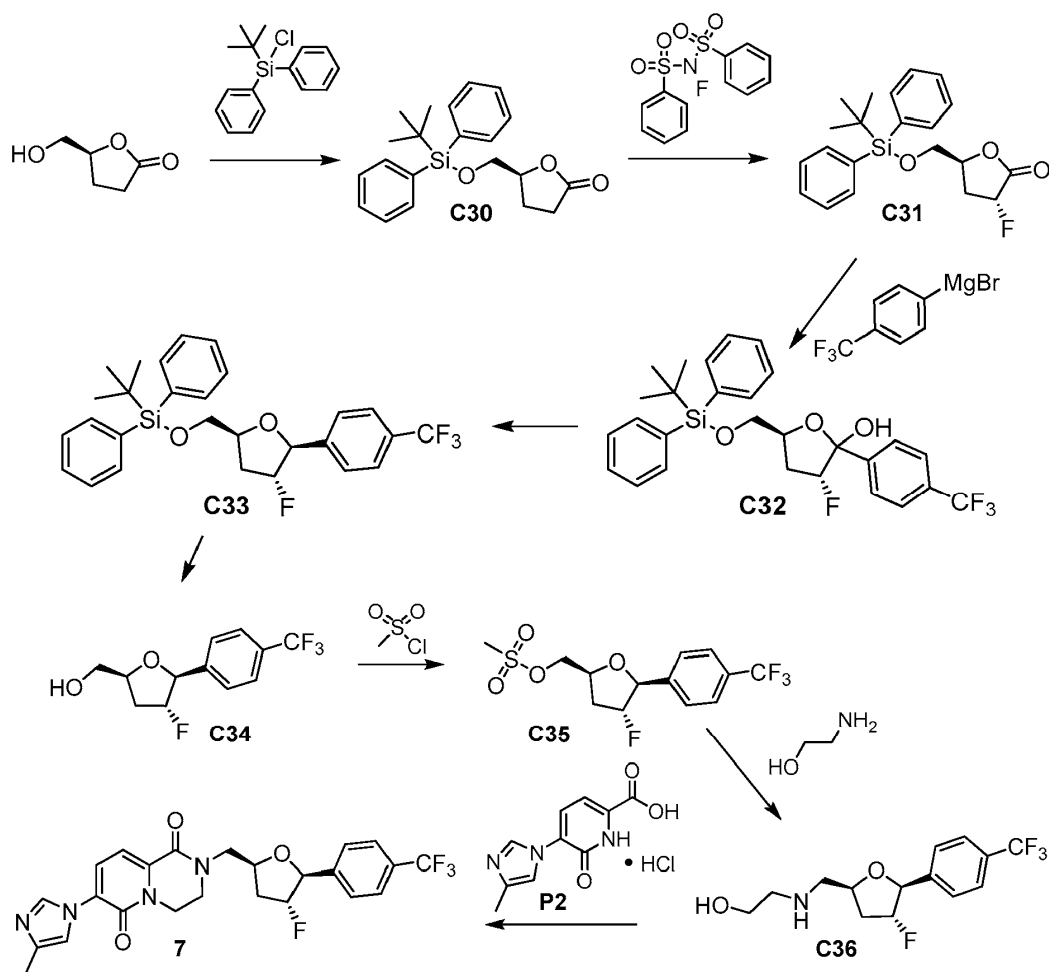
El compuesto **C28** (689 mg, 2,04 mmol) se combinó con 2-aminoetanol (96 %, 2 ml, 30 mmol) y se calentó a 85 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre *tert*-butil metil éter y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 618 mg, 2,04 mmol, 100 %. LCMS *m/z* 304,2 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 5,05 (dd a, J = 6,8, 6,6 Hz, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,67 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,79-2,94 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Etapa 8. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(2S,3S,5R)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**6**).

10 A una solución de **P2** (514 mg, 2,01 mmol) y **C29** (610 mg, 2,01 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,23 ml, 7,06 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 99 %, 1,78 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, a continuación se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
 15 concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 5 % [amoníaco ~ 0,7 M en metanol] en acetato de etilo). La espuma de color blanquecino que se obtuvo a partir de la columna se trató con acetato de etilo; después de reposar, se formó un precipitado. Este se aisló por filtración y se lavó con pequeñas cantidades de acetato de etilo y *tert*-butil metil éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 243 mg, 0,499 mmol, 25 %. LCMS *m/z* 487,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ
 20 8,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 5,04 (dd a, J = 7, 7 Hz, 1H), 4,40 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,2, 7,2, 4,2 Hz, 1H), 4,30 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,2, 7,7, 4,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 14,0, 2,5 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 13,5, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,06-2,11 (m, 3H), 1,19-1,22 (m, 3H).

25 Ejemplo 7

2-[(2S,4R,5S)-4-Fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**7**)



Etapa 1. Síntesis de (5S)-5-({*tert*-butil (difenil)silil]oxi}metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**C30**).

(5S)-5-(Hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona se convirtió en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C23** en el Ejemplo 6. En este caso, el producto en bruto se recristalizó en hexanos, y el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10,6 g, 29,9 mmol, 56 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 3,89 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,70 (dd, medio patrón de ABX, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 1H), 2,69 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 17,7, 10,2, 7,1$ Hz, 1H), 2,52 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 17,8, 10,0, 6,6$ Hz, 1H), 2,18-2,35 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de (3R,5S)-5-({*tert*-butil (difenil)silil]oxi}metil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (**C31**).

Una solución de **C30** (5,00 g, 14,1 mmol) y *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida (4,45 g, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -78 °C. Bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 14,1 ml, 14,1 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml), se calentó a temperatura ambiente, y se repartió entre *tert*-butil metil éter y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 5 % a un 30 % de acetato de etilo en heptano), la recristalización en hexanos dio el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,64 g, 4,40 mmol, 31 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61-7,6 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 6H), 5,50 (ddd, $J = 52,7, 8,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 3,93 (ddd, $J = 11,6, 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1H), 2,71 (dddd, $J = 13,6, 9,4, 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,55 (dddd, $J = 27,7, 13,6, 8,8, 7,7$ Hz, 1H), 1,06 (s, 9H). Etapa 3. Síntesis de (3R,5S)-5-({*tert*-butil (difenil)silil]oxi}metil)-3-fluoro-2-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-ol (**C32**).

El compuesto **C31** se convirtió en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C25** en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un aceite, que se llevó directamente a la siguiente etapa. Rendimiento: 2,20 g, 4,24 mmol, 99 %.

Etapa 4. Síntesis de *tert*-butil ((2S,4R,5S)-4-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metoxi)difenilsilano (**C33**).

El producto se preparó a partir de **C32** usando el procedimiento general para la síntesis de **C26** en el Ejemplo 6. En este caso, la purificación se realizó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 5 % de acetato de etilo en heptano). Rendimiento: 890 mg, 1,77 mmol, 42 %. La estereoquímica relativa indicada fue consistente con los estudios de NOE llevados a cabo sobre el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,74 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,53 (d a, medio cuarteto de AB a, J = 8 Hz, 2H), 7,37-7,49 (m, 6H), 5,22 (d a, J = 26,6 Hz, 1H), 4,93-5,11 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 2,08-2,32 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).

Etapa 5. Síntesis de **{(2S,4R,5S)-4-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metanol (C34)**.

El producto, que se obtuvo en forma de un aceite espeso que solidificó lentamente, se preparó a partir de **C33** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C27** en el Ejemplo 6. Rendimiento: 392 mg, 1,48 mmol, 84 %. La estereoquímica relativa indicada fue consistente con los estudios de NOE llevados a cabo sobre esta muestra. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,52 (d a, J = 8 Hz, 2H), 5,19 (d a, J = 26,8 Hz, 1H), 5,04 (dddd, J = 55,0, 5,1, 1,8, 1,6 Hz, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,00-2,25 (m, 2H), 1,81 (s a, 1H).

Etapa 6. Síntesis de metanosulfonato de **{(2S,4R,5S)-4-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metilo (C35)**.

El producto, que se obtuvo en forma de un aceite espeso que solidificó lentamente, se preparó a partir de **C34** usando el procedimiento general para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1. Rendimiento: 505 mg, 1,48 mmol, 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,52 (d a, J = 8 Hz, 2H), 5,25 (d a, J = 26,6 Hz, 1H), 4,98-5,15 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,57 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 2,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 4,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,30 (dddd, J = 19,9, 14,1, 5,2, 1,2 Hz, 1H), 2,04 (dddd, J = 36,8, 14,1, 10,7, 5,0 Hz, 1H).

Etapa 7. Síntesis de **2-[(2S,4R,5S)-4-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metilamino]etanol (C36)**.

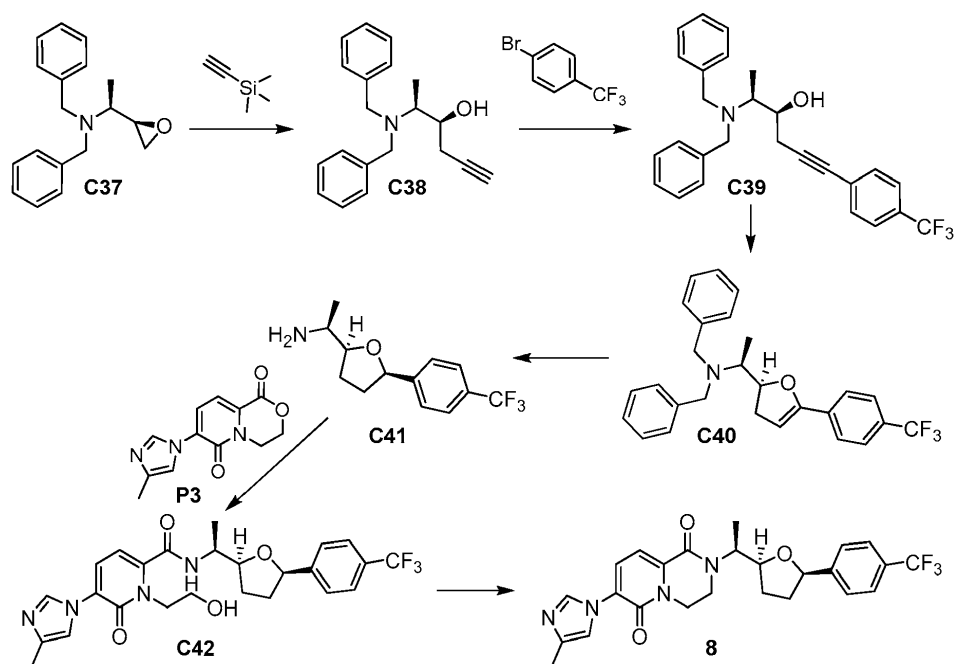
El producto, que se obtuvo en forma de un aceite, se preparó a partir de **C35** usando el procedimiento general para la síntesis de **C29** en el Ejemplo 6. Rendimiento: 454 mg, 1,48 mmol, 100 %. LCMS *m/z* 308,1 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,49 (d a, J = 8 Hz, 2H), 5,16 (d a, J = 27,3 Hz, 1H), 4,93-5,10 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 5,7, 4,9 Hz, 2H), 3,01 (dd, medio patrón de ABX, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,84-2,96 (m, 3H), 2,24 (dddd, J = 21,1, 14,1, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 1,90 (dddd, J = 37,1, 14,0, 10,8, 5,3 Hz, 1H).

Etapa 8. Síntesis de **2-[(2S,4R,5S)-4-fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (7)**.

El compuesto **C36** se convirtió en el producto de acuerdo con el procedimiento general que se describe para la síntesis de **6** en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 50 mg, 0,10 mmol, 7 %. LCMS *m/z* 491,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s a, 1H), 7,67 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 5,17 (d a, J = 27,3 Hz, 1H), 5,04 (dd a, J = 55, 5 Hz, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 4,32-4,47 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 14,2, 2,7 Hz, 1H), 4,02 (ddd, J = 13,5, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 13,5, 7,2, 4,1 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 14,1, 8,2 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 1H).

Ejemplo 8

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (8)



Etapa 1. Síntesis de (2S,3S)-2-(dibencilamino)hex-5-en-3-ol (**C38**).

5 *n*-Butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 131 ml, 328 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de aproximadamente 9 minutos a una solución a -70 °C de etinil(trimetil)silano (46,3 ml, 328 mmol) en tetrahidrofurano (1 l), y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de (1S)-*N,N*-dibencil-1-[(2R)-oxiran-2-yl]etanamina (**C37**, véase J. Barluenga *et al.*, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6696-6699) (79,6 g, 298 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml); la mezcla de reacción, que se había calentado como resultado de la adición, se volvió a enfriar hasta aproximadamente -65 °C y se añadió trifluoruro dietilero de boro (37,6 ml, 298 mmol). A
 10 continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -70 °C. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la capa acuosa a partir de la reacción interrumpida se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (500 ml), se trató con carbonato de potasio (206 g, 1,49 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la filtración a través de Celite y aclarando con acetato de etilo, la solución de producto en bruto se concentró a vacío, se disolvió en éter dietílico (1 l), se lavó con agua (250 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después de sembrar con una pequeña muestra de un producto sólido, se añadió heptano (60 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos, a continuación se filtró; el sólido aislado se aclaró con heptano (50 ml) para dar el producto en forma de un sólido de color naranja pálido. Rendimiento: 37,3 g, 127 mmol, 43 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,36 (m, 10 H), 4,53 (s, 1H), 3,84 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,63 (ddd, J = 9,5, 5,8, 4,0 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,80 (dc, J = 9,4, 6,6 Hz, 1H), 2,46 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 17,0, 4,0, 2,6 Hz, 1H), 2,21 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 17,0, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 2,7, 2,5 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

25 Etapa 2. Síntesis de (2S,3S)-2-(dibencilamino)-6-[4-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-3-ol (**C39**).

El compuesto **C38** (25,6 g, 87,2 mmol) se añadió a una mezcla de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (12,2 ml, 87,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,04 g, 4,36 mmol) y yoduro de cobre (I) (997 mg, 5,24 mmol) en trietilamina (previamente desgasificado con nitrógeno por medio de un tubo de dispersión durante 20 minutos, 250 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1,75 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
 30 mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa de filtro se aclaró con éter dietílico (300 ml). El filtrado se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml); la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (250 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió heptano (150 ml) al residuo, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Este material se combinó con los sólidos correspondientes a partir de una reacción similar que se llevó a cabo sobre **C38** (25,0 g, 85,2 mmol) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 25 % de acetato de etilo en heptano). El sólido aislado (~ 60 g) se recristalizó en heptano (250 ml) para dar el producto como un sólido de color pardo rojizo. Rendimiento: 47,2 g, 108 mmol, 63 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,20-7,33 (m, 12 H), 4,55 (s a, 1H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,36 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,93 (dc, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 2,76 (dd, medio patrón de ABX, J = 17,4, 3,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, medio patrón de ABX, J = 17,3, 5,0 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

40

Etapa 3. Síntesis de (1S)-N,N-dibencil-1-((2S)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidrofuran-2-il)etanamina (**C40**).

Ácido trifluoroacético (18 ml, 230 mmol) y di- μ -clorodiclorobis(etileno)diplatino (II) (97 %, 3,76 g, 6,20 mmol) se añadieron a una solución de **C39** (49,4 g, 113 mmol) en diclorometano (80 ml). Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso (0,5 M, 500 ml), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se combinó con un producto en bruto a partir de una reacción similar que se llevó a cabo sobre **C39** (10,0 g, 22,9 mmol) y se purificó rápidamente sobre una columna corta por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 2 % de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto como un sólido de color amarillo claro anaranjado. Rendimiento: 46,5 g, 106 mmol, 78 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8,2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 40,1$ Hz, 4H), 7,40 (d a, $J = 8$ Hz, 4H), 7,23-7,28 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 2H), 5,46 (dd, $J = 2,9, 2,7$ Hz, 1H), 4,80 (ddd, $J = 9,8, 9,6, 7,2$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,73 (dd a, $J = 9,8, 2,5$ Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de (1S)-1-((2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)etanamina (**C41**).

Hidróxido de paladio sobre carbono (~ 50 % de agua, 10 % en peso de paladio, 7,1 g, 5 mmol) se añadió a una suspensión de **C40** (22,0 g, 50,3 mmol) y formiato amónico (80,2 g, 1,27 mol) en metanol (500 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, a continuación se combinó con reacciones similares que se llevaron a cabo sobre **C41** (24,5 g, 56,0 mmol) y se filtró a través de Celite, aclarando con metanol (1 l). El filtrado se concentró a vacío y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,2 M, aproximadamente 800 ml), al tiempo que se mantenía el pH a aproximadamente 9. Esto se extrajo tres veces con acetato de etilo (0,5 l, 1 l y 0,5 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Se supuso que había tenido lugar una hidrogenación sobre la cara con menos impedimentos estéricos; la estereoquímica asignada también fue soportada por el Cl50 que se obtuvo sobre el producto final **8**, que indicó que es resto de tetrahidrofurano portaba los sustituyentes en una orientación *cis* (véase la Tabla 1). Rendimiento: 26,3 g, 101 mmol, 95 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 50$ Hz, 4H), 4,96 (dd, $J = 7,4, 7,0$ Hz, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-N-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)etil]-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C42**).

Se añadió producto de adición de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (97 %, 27,8 g, 105 mmol) a una solución de **C41** (21,0 g, 81,0 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió el compuesto **P3** (28 g, 110 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió en un baño de hielo hasta aproximadamente 5 °C. Con agitación vigorosa, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 75 ml) lentamente gota a gota *{peligro: la evolución gaseosa no da comienzo inmediatamente!}*, llevando el pH a 7-8. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 75 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, aclarando con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica a partir del filtrado se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 150 ml), con agua (250 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido pastoso resultante se secó a vacío a 50 °C, a continuación se enfrió, se agitó con éter dietílico (300 ml) durante 20 minutos y se filtró para proporcionar el producto como un sólido de color crema, que aún contenía aproximadamente un 13 % de éter dietílico en peso, por medio de un análisis de RMN de ^1H . Rendimiento corregido: 31,0 g, 61,4 mmol, 76 %. Este material se usó en la siguiente etapa. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d a, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8,2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 28,5$ Hz, 4H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 7,4, 6,6$ Hz, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

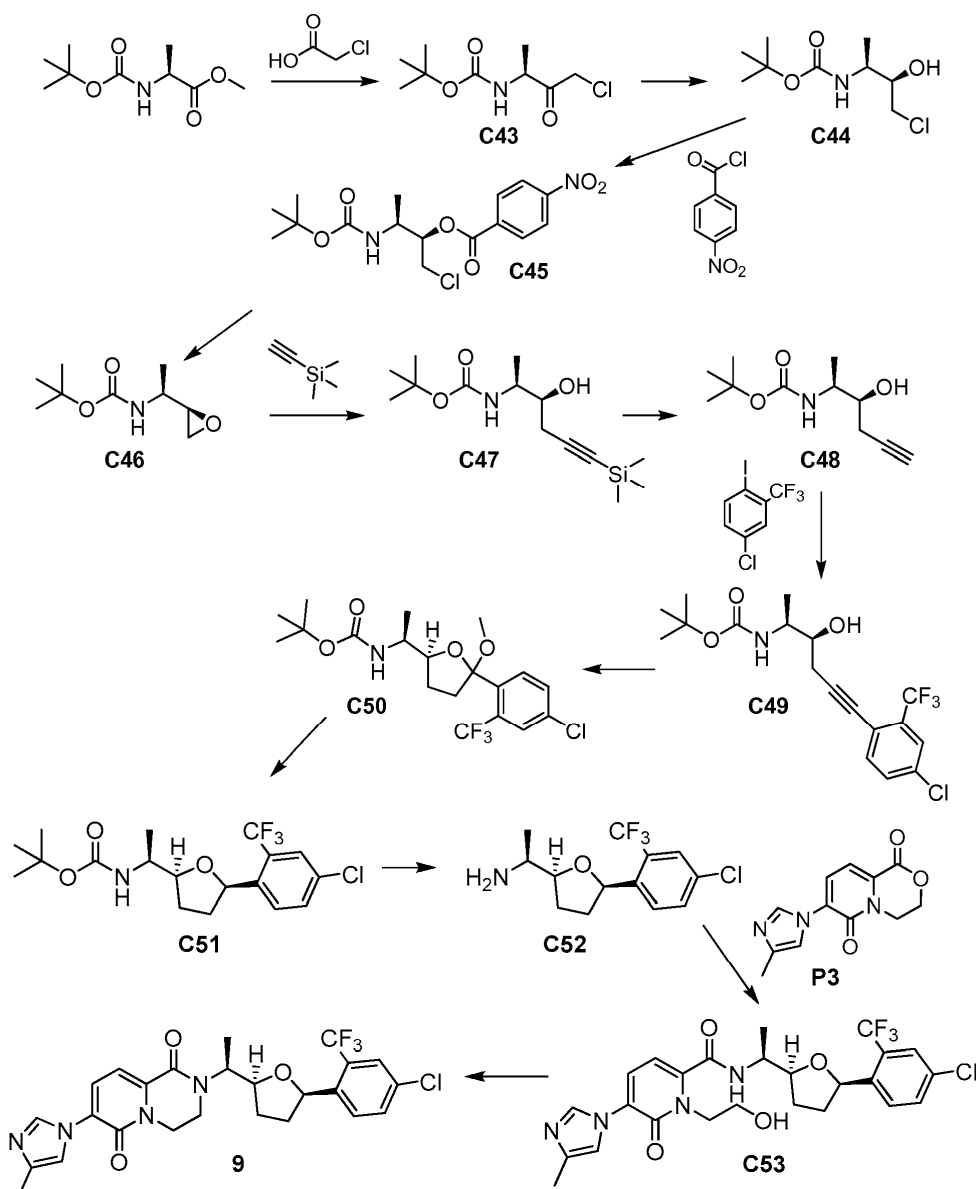
Etapa 6. Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)etil]-3,4-dihidro-2H-piridino[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**8**).

El compuesto **C42** (a partir de la etapa anterior; peso corregido: 30,9 g, 61,2 mmol) y trietilamina (16 ml, 110 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (1 l) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (98 %, 8,5 ml, 110 mmol) gota a gota a lo largo de 3 a 5 minutos, a continuación de lo cual se retiró el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, a continuación se enfrió de nuevo en un baño de hielo, se trató con 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (97 %, 30,2 g, 210 mmol), y se agitó durante 2,5 horas. Se añadió acetato de etilo (500 ml) a la mezcla de reacción fría, que posteriormente se lavó con agua (2 x 500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Eluyentes: acetato de etilo, a continuación metanol al 5 % en acetato de etilo) dio unas fracciones que contienen el producto; estas se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 500 ml y la suspensión resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriarse hasta 7 °C, la pasta se filtró para proporcionar un sólido de

color blanco (22 g). El filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se suspendió con éter dietílico (70 ml) y se aisló por filtración; este material se recrystalizó en acetato de etilo (60 ml), se enfrió en hielo, se filtró y se aclaró con acetato de etilo enfriado con hielo para dar un sólido de color crema (5,5 g). Los dos lotes se combinaron y se recrystalizaron en acetato de etilo (330 ml) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 24,3 g, 49,9 mmol, 82 %. LCMS m/z 487,3 $[M + H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (d a, $J = 8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d a, $J = 8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 4,92 (dd, $J = 7,4, 6,8$ Hz, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,79 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 13,3, 7,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,67 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 13,3, 7,2, 4,3$ Hz, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 9

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (9)



Etapa 1. Síntesis de [(2S)-4-cloro-3-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (C43).

Una solución de ácido cloroacético (23,2 g, 246 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió a lo largo de 35 minutos a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (2,05 M, 240 ml, 492 mmol), a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se transfirió rápidamente en un embudo de adición con funda (de hielo seco) y se añadió durante 5 minutos a una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alaninato de metilo (10,0 g, 49,2 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml). Se usó una agitación mecánica para esta reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos, durante ese tiempo la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C. Se enfrió a -78 °C y se trató a lo largo de 10 minutos con una solución de ácido acético (41 ml, 720 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml). Llegados a este punto, el matraz se sumergió en un baño de hielo, y la agitación se continuó durante 1,5 horas, al tiempo que la reacción se calentaba hasta 5 °C. Se añadió agua (250 ml), seguido de éter dietílico (400 ml); la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto como un sólido ceroso y de color amarillo claro. Rendimiento: 9,47 g, 42,7 mmol, 87 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,11 (d a, J = 6 Hz, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,28 (cuarteto de AB, J_{AB} = 15,9 Hz, ΔV_{AB} = 8,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de [(2S,3R)-4-cloro-3-hidroxitobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (C44).

Una solución de C43 (16,0 g, 72,2 mmol) en éter dietílico (100 ml) se añadió a una mezcla de hidruro de litio tri-*tert*-butoxialuminio (97 %, 28,4 g, 108 mmol) en éter dietílico (500 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 150 ml) y se extrajo con *tert*-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite pegajoso, que se agitó con metilciclohexano (45 ml). El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con metilciclohexano para proporcionar el producto (3,1 g). El filtrado se concentró, se mezcló con pentano (25 ml), se calentó a reflujo, se enfrió con agitación y se sembró con un producto sólido. El material resultante se filtró y se aclaró con pentano para proporcionar el producto en forma de un sólido (8,1 g). Rendimiento total: 11,2 g, 50,1 mmol, 69 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,76 (s a, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,65 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,53 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 2,95 (s a, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa alternativa 2. Síntesis de [(2S,3R)-4-cloro-3-hidroxitobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (C44).

Un tampón de fosfato de potasio 0,1 M, 2,0 mM en cloruro de magnesio, se preparó al combinar dihidrogenofosfato de potasio (9,86 g, 72,4 mmol), hidrogenofosfato de potasio (22,2 g, 127 mmol) y cloruro de magnesio hexahidrato (0,812 g, 4,0 mmol) en agua (2 l); el pH de la solución resultante fue de 7,05. A este tampón de fosfato (1,8 l) se añadió fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina, sal de disodio trihidrato (1,9 g, 2,4 mmol) y enzima cetorreductasa (Codexis, KRED-P1-E05) (8 g), y la mezcla se agitó durante 45 minutos a 22 °C para disolver la cetorreductasa. Se añadió una solución de [(2S)-4-cloro-3-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (C43) (50,0 g, 226 mmol) en 2-propanol (200 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 46 horas a 30 °C, en un flujo de nitrógeno (10 ml/minuto) a partir de una entrada de aspersion que contiene 2-propanol y agua (1 : 1, 300 ml). Llegados a este punto, se añadió *tert*-butil metil éter (1 l) a la mezcla de reacción, que se hizo girar durante 20 minutos. La emulsión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas (200 g), y la torta de filtro se rompió y se lavó con *tert*-butil metil éter (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas a partir de los filtrados se secaron con sulfato de sodio (625 g), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo (50 g). Este material se mezcló con acetato de etilo (80 ml) y se trató con carbón decolorante (5 g) a lo largo de 10 minutos con un calentamiento suave. Después de la filtración a través de Celite, la solución se concentró a vacío y se mezcló con hexanos calientes (40 ml) con agitación. Después de 18 horas, el sólido resultante se recogió por filtración y se aclaró con pentano, proporcionando el producto en forma de un polvo de color blanco (14,14 g). Las aguas madre se concentraron a presión reducida para producir un aceite (32 g), que se cristalizó de la misma forma usando hexanos calientes (30 ml) para obtener un producto adicional en forma de un polvo de color blanco (13,65 g). Rendimiento total: 27,79 g, 124 mmol, 55 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,77 (s a, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,65 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,53 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 3,00 (s a, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 4-nitrobenzoato de (2R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-clorobutan-2-ilo (C45).

Una solución de C44 (15 g, 67 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (11,7 ml, 83,9 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (99 %, 827 mg, 6,70 mmol). Una solución de cloruro de 4-nitrobenzoilo (15,6 g, 84,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió a continuación, y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió diclorometano (500 ml), y la solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 250 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 3 % de acetato de etilo en diclorometano) dio el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 23 g, 62 mmol, 92 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24-8,34 (m, 4H), 5,28-5,33 (m, 1H), 4,55 (d a, J = 9 Hz, 1H), 4,19-4,30 (m a, 1H), 3,71-3,87 (m, 2H), 1,38 (s a, 9H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de {(1S)-1-[(2R)-oxiran-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (**C46**).

Una solución acuosa de hidróxido de potasio (23,9 g de un 85 % de pureza, 362 mmol, en 160 ml de agua) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de **C45** (27 g, 72 mmol) en etanol (1 l), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Llegados a este punto, esta se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con *terc*-butil metil éter (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 2 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 5 % a un 30 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 11,9 g, 63,6 mmol, 88 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,41 (s a, 1H), 3,93-4,06 (m a, 1H), 2,99 (ddd, J = 3,9, 2,5, 2,5 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 4,7, 4,0 Hz, 1H), 2,61 (dd a, J = 4,7, 2,7 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Etapa 5. Síntesis de [(2S,3S)-3-hidroxi-6-(trimetilsilil)hex-5-en-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C47**).

n-Butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 39,7 ml, 99 mmol) se añadió gota a gota a una solución a -20 °C de etinil(trimetil)silano (15 ml, 110 mmol) en tolueno (100 ml), a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura. Se añadió cloruro de dimetilaluminio (97 %, solución 1,0 M en hexanos, 96 ml, 96 mmol), y el matraz de reacción se sumergió en un baño de hielo durante 1 hora, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadió una solución de **C46** (6,2 g, 33 mmol) en tolueno (50 ml), y la agitación se continuó a 0 °C durante 1 hora, en ese momento la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se enfrió a 0 °C. Se añadió una mezcla de ácido cítrico acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml), y el baño de hielo se retiró. Se añadió *terc*-butil metil éter (500 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos; la capa orgánica se lavó a continuación con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 7,2 g, 25 mmol, 76 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,79 (s a, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 2,48 (dd, medio patrón de ABX, J = 16,9, 7,4 Hz, 1H), 2,43 (dd, medio patrón de ABX, J = 16,9, 5,3 Hz, 1H), 2,36 (s a, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,17 (s, 9H).

Etapa 6. Síntesis de [(2S,3S)-3-hidroxihex-5-en-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C48**).

Se añadió carbonato de potasio (6,97 g, 50,4 mmol) a una solución de **C47** (7,2 g, 25 mmol) en metanol (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y *terc*-butil metil éter (400 ml). La capa acuosa se extrajo con *terc*-butil metil éter (100 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 5,0 g, 23 mmol, 92 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,76 (s a, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,74 (s a, 1H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 2,7, 2,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 7. Síntesis de {(2S,3S)-6-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3-hidroxihex-5-en-2-il}carbamato de *terc*-butilo (**C49**).

El compuesto **C48** se hizo reaccionar con 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C39** en el Ejemplo 8, excepto por que se usó *terc*-butil metil éter en lugar de éter dietílico, y no se realizó recristalización alguna en este caso. El producto se obtuvo en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 19,2 g, 49,0 mmol, 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d a, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 4,80 (s a, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d a, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 8. Síntesis de [(1S)-1-[(2S)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metoxitetrahidrofurano-2-il]etil]carbamato de *terc*-butilo (**C50**).

Ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (96 %, 1,55 g, 7,82 mmol) y di- μ -clorodiclorobis(etileno)diplatino (II) (97 %, 545 mg, 0,900 mmol) se añadieron a una solución de **C49** (33 g, 84 mmol) y ortoformiato de trimetilo (40 ml, 360 mmol) en metanol (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se introdujo di- μ -clorodiclorobis(etileno)diplatino (II) adicional (97 %, 500 mg, 0,82 mmol), y la agitación se continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y se extrajo con *terc*-butil metil éter; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en forma de un aceite espeso, que se llevó directamente a la siguiente reacción.

Etapa 9. Síntesis de [(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]carbamato de *terc*-butilo (**C51**).

El compuesto **C50** a partir de la etapa anterior se convirtió en el producto usando el procedimiento general para la síntesis de **C26** en el Ejemplo 6. En este caso, la reacción interrumpida se extrajo con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 10 % de acetato de etilo en heptano) dio un sólido (41,8 g), que se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con agua (~ 7 ml) hasta que la solución se volvió turbia. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se filtró, y el sólido aislado se aclaró con una mezcla 3 : 7 de metanol y agua, proporcionando el producto en forma de un sólido (6,9 g). El filtrado se concentró hasta que se formó un precipitado; este se aisló por filtración para proporcionar 15 g de un sólido, que se trató de la misma forma para proporcionar un producto adicional en forma de un sólido (9,5 g). Rendimiento total a lo largo de 2 etapas: 16,4 g, 41,6 mmol, 50 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd a, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H),

5,13 (dd a, J = 8, 7 Hz, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 10. Síntesis de (1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etanamina (**C52**).

5 Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml, 340 mmol) a una solución de **C51** (16,4 g, 41,6 mmol) en diclorometano (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 350 ml). Se añadió diclorometano adicional (500 ml), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 12 g, 41 mmol, 98 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,59-1,74 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 11. Síntesis de N-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C53**).

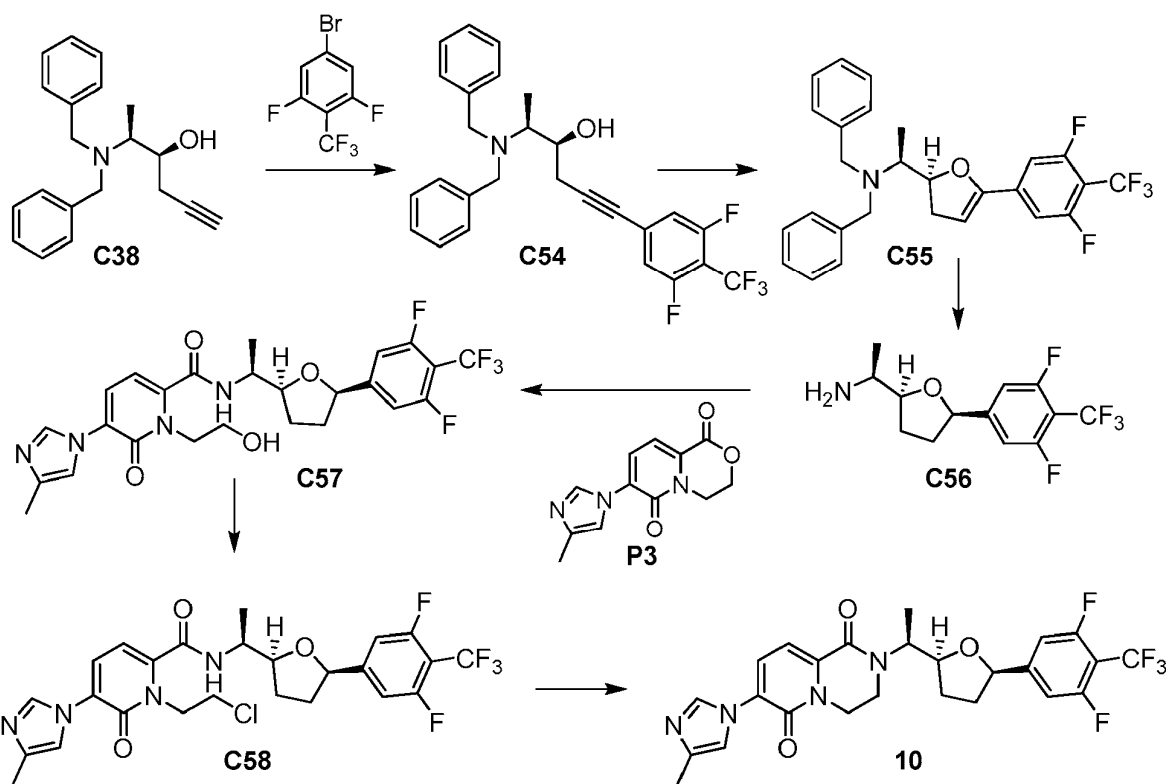
15 El compuesto **C52** se convirtió en el producto usando el procedimiento general que se emplea para la síntesis de **C42** en el Ejemplo 8, excepto por que **C53** no se agitó con éter dietílico. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 21 g, 39 mmol, 95 %. LCMS *m/z* 539,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d a, J = 9 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,89 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd a, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (dd a, J = 8, 7 Hz, 1H), 4,36-4,46 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,14 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 12. Síntesis de 2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**9**).

25 El compuesto **C53** se convirtió en el producto usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **8** en el Ejemplo 8, excepto por la purificación. En este caso, después de la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 5 % de metanol en diclorometano), material a partir de la cromatografía se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar el producto. El filtrado a partir de la recrystalización se concentró, se trituró con éter dietílico y se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar un producto adicional. Estos dos lotes se combinaron (25 g), se formó una pasta con los mismos en *tert*-butil metil éter (50 ml) y se calentó hasta 50 °C durante 15 minutos. El enfriamiento y el aislamiento por filtración dieron el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 24,7 g, 47,4 mmol, 72 %. LCMS *m/z* 521,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s a, 1H), 7,70 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 4,93 (dc, J = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 4,43 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,1, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,26 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,1, 8,0, 4,1 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 9,3, 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,66 (ddd, medio patrón de ABX, J = 13,4, 7,1, 4,1 Hz, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,31 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 10

2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**10**)



Etapa 1. Síntesis de (2*S*,3*S*)-2-(dibencilamino)-6-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-3-ol (**C54**).

El compuesto **C38** se convirtió en el producto por medio de una reacción con 5-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno, usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **C49** en el Ejemplo 9. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 3,10 g, 6,55 mmol, 96 %. LCMS m/z 474,2 [$M + H^+$]. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,35 (m, 10 H), 6,74 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,34 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,79 (dd, $J = 17,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 17,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de (1*S*)-*N,N*-dibencil-1-((2*S*)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidrofuran-2-il)etanamina (**C55**).

El compuesto **C54** se convirtió en el producto usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C40** en el Ejemplo 8. En este caso, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en lugar de una solución de hidróxido de sodio acuoso. El producto se aisló en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 1,96 g, 4,14 mmol, 78 %. LCMS m/z 474,2 [$M + H^+$]. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d a, medio cuarteto de AB, $J = 7,4$ Hz, 4H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 4H), 5,50-5,53 (m, 1H), 4,78 (ddd, $J = 9,8, 9,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de (1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)etanamina (**C56**).

El producto se preparó a partir de **C55** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C41** en el Ejemplo 8, excepto por que se usó *tert*-butil metil éter en el tratamiento en lugar de acetato de etilo. El producto se obtuvo en forma de un aceite. Rendimiento: 629 mg, 2,10 mmol, 90 %. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,91 (dd, $J = 7,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 3H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de *N*-[[(1*S*)-1-((2*S*,5*R*)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C57**).

Conversión de **C56** en el producto que se emplea el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C42** en el Ejemplo 8. En este caso, la mezcla de reacción enfriada se inactivó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 25 ml), a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 730 mg, 1,35 mmol, 65 %. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d a, $J = 9$ Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (d a, $J = 10,3$ Hz, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 7,2, 6,6$ Hz, 1H), 4,30-4,46 (m, 3H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,94-4,02 (m,

1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,08 (s a, 3H), 1,74-1,93 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 1-(2-cloroetil)-N-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C58**).

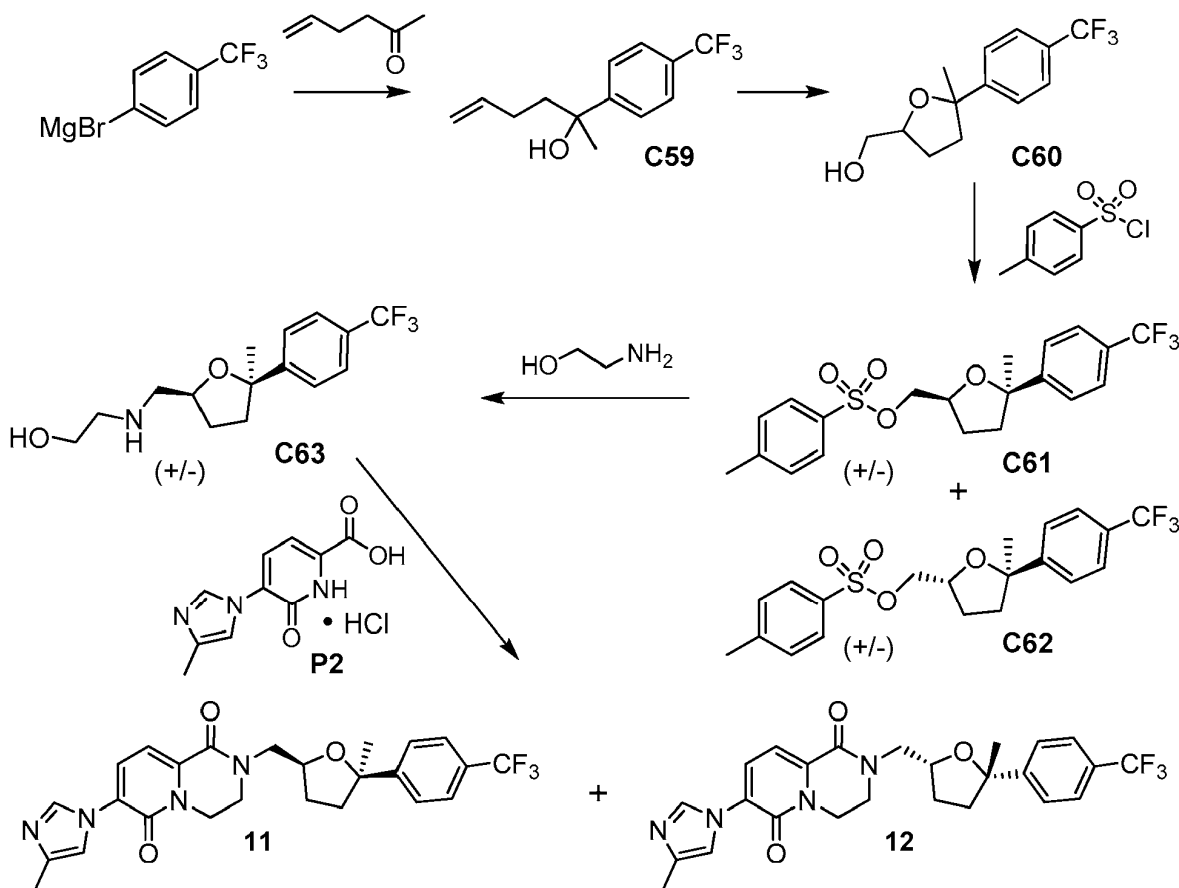
5 Se añadió cloruro de tionilo (1,0 ml, 14 mmol) a una mezcla a 0 °C de **C57** (1,00 g, 1,85 mmol) en diclorometano (20 ml). El baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a continuación hasta 0 °C y se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto como una espuma pegajosa de color amarillo, que se llevó directamente a la siguiente etapa. Rendimiento: 1,00 g, 1,79 mmol, 97 %. LCMS *m/z* 559,1 [M + H⁺].

10 Etapa 6. Síntesis de 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**10**).

15 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 2,24 ml, 2,24 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de **C58** (a partir de la etapa precedente, 1,00 g, 1,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El baño de hielo se retiró, y la agitación se continuó durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 20 % de metanol en acetato de etilo) proporcionó una espuma de color amarillo apagado (709 mg), que se recrystalizó en *tert*-butil metil éter para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento (dos siembras): 404 mg, 0,773 mmol, 43 %. LCMS *m/z* 523,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,98 (d a, J = 10,3 Hz, 2H), 4,81-4,89 (m, 2H), 4,51 (ddd, J = 14,2, 6,2, 4,1 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 14,2, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 11 y 12

25 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,5R)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**11**) y 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2R,5S)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**12**)



Etapa 1. Síntesis de 2-[4-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-2-ol (**C59**).

Una solución de hex-5-en-2-ona (1,00 g, 10,2 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió a bromuro de [4-(trifluorometil)fenil] magnesio (solución 0,26 M en tetrahidrofurano, 50 ml, 13 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 10 % a un 30 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto como un aceite de color dorado oscuro. Rendimiento: 1,86 g, 7,61 mmol, 75 %. RMN de ¹H de un producto en bruto (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,59 (cuarteto de AB a, J_{AB} = 8 Hz, ΔV_{AB} = 19 Hz, 4H), 5,74-5,85 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de {5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metanol (**C60**).

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70 %, 3,73 g, 15,1 mmol) a una solución de **C59** (1,85 g, 7,57 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se lavó con una solución de sulfato de sodio acuoso al 10 %, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Por RMN de ¹H, este producto en bruto contenía una cantidad minoritaria del epóxido de producto intermedio [picos de epóxido característicos a 400 MHz, en CDCl₃: 2,87-2,92 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 4,7, 4,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 4,9, 2,7 Hz, 1H)]. Por lo tanto, el producto en bruto se disolvió en diclorometano (30 ml), se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (142 mg, 0,746 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó a continuación con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 20 % a un 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo, que por un análisis de RMN de ¹H consistió en una mezcla aproximadamente 1 : 1 de diastereómeros. Rendimiento: 1,65 g, 6,34 mmol, 84 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,49-7,61 (m, 4H), [4,29-4,37 (m) y 4,13-4,20 (m), total 1 H], [3,78 (dd a, J = 11,6, 2,4 Hz) y 3,71 (dd a, J = 11,4, 2,8 Hz), total 1 H], 3,54-3,64 (m, 1H), 2,03-2,28 (m, 3H), 1,55 y 1,53 (2 s, total 3 H).

Etapa 3. Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de {*cis*-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metilo (**C61**).

Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (98 %, 1,60 g, 8,22 mmol) a una solución de **C60** (1,65 g, 6,34 mmol) y trietilamina (1,32 ml, 9,47 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente a medida que se fundía el baño de hielo. Después de 18 horas, la solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 10 % a un 40 % de acetato de etilo en heptano). El producto, que fue el isómero más polar, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 830 mg, 2,00 mmol, 32 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (cuarteto de AB a, J_{AB} = 8,2 Hz, ΔV_{AB} = 31,0 Hz, 4H), 7,34 (d a, J = 8 Hz, 2H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,05 (dd, medio patrón de ABX, J = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, medio patrón de ABX, J = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H). También se obtuvo el isómero menos polar 4-metilbencenosulfonato de {*trans*-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metilo (**C62**), como una goma espesa e incolora (878 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,47 (s, 3H). Las estereoquímicas relativas indicadas de **C61** y **C62** se asignaron sobre la base de estudios de NOE.

Etapa 4. Síntesis de 2-[(*cis*-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil]amino]etanol (**C63**).

Una mezcla de 2-aminoetanol (856 mg, 14,0 mmol) y **C61** (830 mg, 2,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 90 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 559 mg, 1,84 mmol, 92 %. LCMS *m/z* 304,1 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (cuarteto de AB a, J_{AB} = 8,4 Hz, ΔV_{AB} = 15,9 Hz, 4H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,65 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,06-2,25 (m, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,52 (s, 3H).

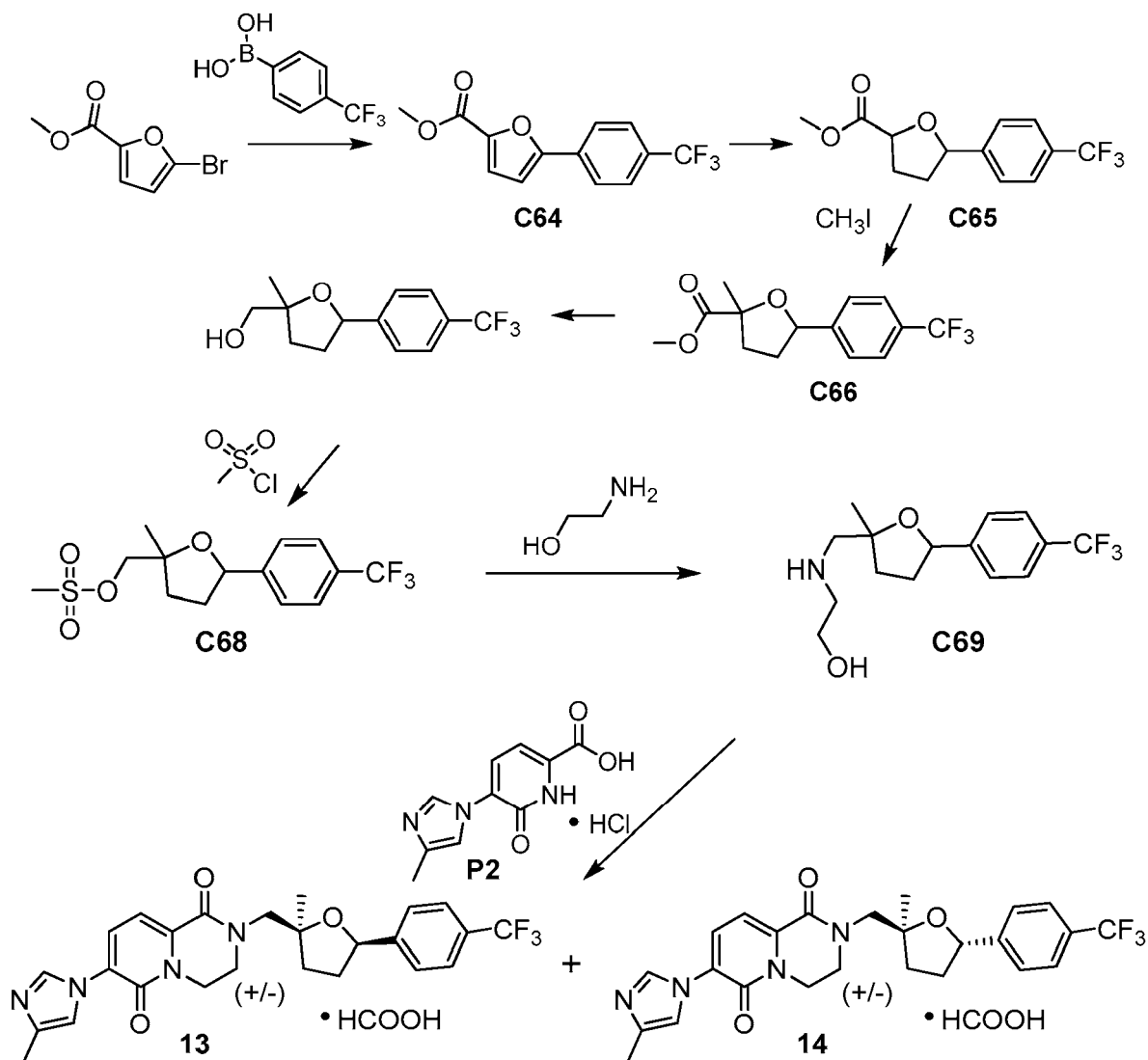
Etapa 5. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((2*S*,5*R*)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**11**) y 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-((2*R*,5*S*)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**12**).

El compuesto **C63** se convirtió en los productos usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **6** en el Ejemplo 6. En este caso, cromatografía sobre gel de sílice se realizó usando un gradiente de un 0 % a un 20 % de metanol en acetato de etilo. El producto racémico se separó en sus enantiómeros por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiralcel OJ-H, 5 μm; Eluyente: 4 : 1 dióxido de carbono / metanol que contiene isopropilamina al 0,2 %). El primer pico de elución fue el Ejemplo 11, que se obtuvo en forma de un

sólido. Rendimiento: 47 mg, 97 μmol , 5 %. LCMS m/z 487,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,57 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8,2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 36,4$ Hz, 4H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,14-7,15 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 4,28 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 14,3, 8,0, 4,1$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 13,9, 3,1$ Hz, 1H), 4,01 (ddd, $J = 13,5, 8,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 13,5, 7,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 14,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,17-2,25 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 3H). El segundo pico de elución fue el Ejemplo **12**, que se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 39 mg, 80 μmol , 4 %. LCMS m/z 487,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,39-4,50 (m, 2H), 4,28 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 14,2, 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 13,9, 3,1$ Hz, 1H), 4,01 (ddd, $J = 13,5, 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 13,5, 7,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 14,0, 8,1$ Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,17-2,25 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 3H). Las estereoquímicas absolutas de estos compuestos se asignaron sobre la base de la diferencia en sus valores de Cl_{50} (véase la Tabla 1); los compuestos con la configuración (2S,5R) en torno al anillo de tetrahidrofurano son en general más potentes que sus enantiómeros (2R,5S).

15 Ejemplos 13 y 14

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-({cis-2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metil)-3,4-dihidro-2H-piridof[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**13**) y 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-({trans-2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il}metil)-3,4-dihidro-2H-piridof[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**14**)



20 Etapa 1. Síntesis de 5-[4-(trifluorometil)fenil]furan-2-carboxilato de metilo (**C64**).

5-bromofuran-2-carboxilato de metilo (497 mg, 2,42 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenil]borónico (472 mg, 2,48 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5,0 ml), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (140 mg, 0,121 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un

reactor de microondas a 150 °C durante 20 minutos. Después de la dilución con diclorometano (20 ml) y agua (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto como un sólido de color blanquecino apagado. Rendimiento: 298 mg, 1,10 mmol, 45 %. LCMS m/z 271,0 [M + H⁺]. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). Etapa 2. Síntesis de 5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-carboxilato de metilo (**C65**).

Hidróxido de paladio sobre carbono (~ 50 % de agua, 10 % en peso de paladio, 650 mg, 0,46 mmol) se añadió a una solución de **C64** (6,5 g, 32 mmol) en etanol (170 ml), y la mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración; el filtrado se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 9 : 1), proporcionando el producto en forma de un aceite. También se recuperó el material de partida recuperado). Rendimiento: 3,0 g, 11 mmol, 34 % (44 % sobre la base del material de partida recuperado). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (cuarteto de AB a, J_{AB} = 8,5 Hz, Δ_{vAB} = 15 Hz, 4H), 5,09 (dd, J = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-carboxilato de metilo (**C66**).

Una solución a -100 °C de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1 M en tetrahydrofurano, 9,1 ml, 9,1 mmol) se añadió a una solución de **C65** (1,25 g, 4,56 mmol) y yodometano (98 %, 2,90 ml, 45,6 mmol) en éter dietílico (5 ml) a -100 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar de forma gradual a temperatura ambiente. Tras la compleción de la reacción, se añadió una solución de ácido cítrico acuoso (1 M, 5 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía de gel de sílice (Eluyente: heptano / acetato de etilo 4 : 1) proporcionó el producto. Por RMN de ¹H, este material pareció ser una mezcla aproximadamente 1 : 1, que se supuso que consistía en los isómeros *cis* y *trans* del producto. Rendimiento: 560 mg, 1,94 mmol, 42 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ {7,60 (s) y [7,60 (d a, J = 8 Hz) y 7,45-7,49 (m)], total 4 H}, [5,20 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz) y 5,14 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz), total 1 H], 3,80 y 3,79 (2 s, total 3 H), 2,34-2,58 (m, 2H), 1,82-2,07 (m, 2H), 1,65 y 1,60 (2 s, total 3 H).

Etapa 4. Síntesis de {2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metanol (**C67**).

Hidruro de litio y aluminio (solución 2 M en tetrahydrofurano, 0,26 ml, 0,52 mmol) se añadió a una solución de **C66** (125 mg, 0,434 mmol) en éter dietílico (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la acidificación con ácido clorhídrico acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en forma de un aceite, que se supuso que era una mezcla ~ 1 : 1 de estereoisómeros. Rendimiento: 85 mg, 0,33 mmol, 76 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 4,97-5,08 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 2H), 1,34 y 1,33 (2 s, total 3 H). Etapa 5. Síntesis de metanosulfonato de {2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metilo (**C68**).

El compuesto **C67** se convirtió en el producto usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C17** en el Ejemplo 3. El producto, que se aisló como una mezcla aproximadamente 1 : 1 de estereoisómeros, se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,60 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), [4,21 (cuarteto de AB, J_{AB} = 10,4 Hz, Δ_{vAB} = 17,5 Hz) y 4,19 (s), total 2 H], 3,08 y 3,03 (2 s, total 3 H), 1,44 y 1,41 (2 s, total 3 H).

Etapa 6. Síntesis de 2-[(2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil]amino]etanol (**C69**).

El producto se preparó a partir de **C68** usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1. En este caso, el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación de HPLC. Rendimiento: 295 mg, 0,973 mmol, 94 %.

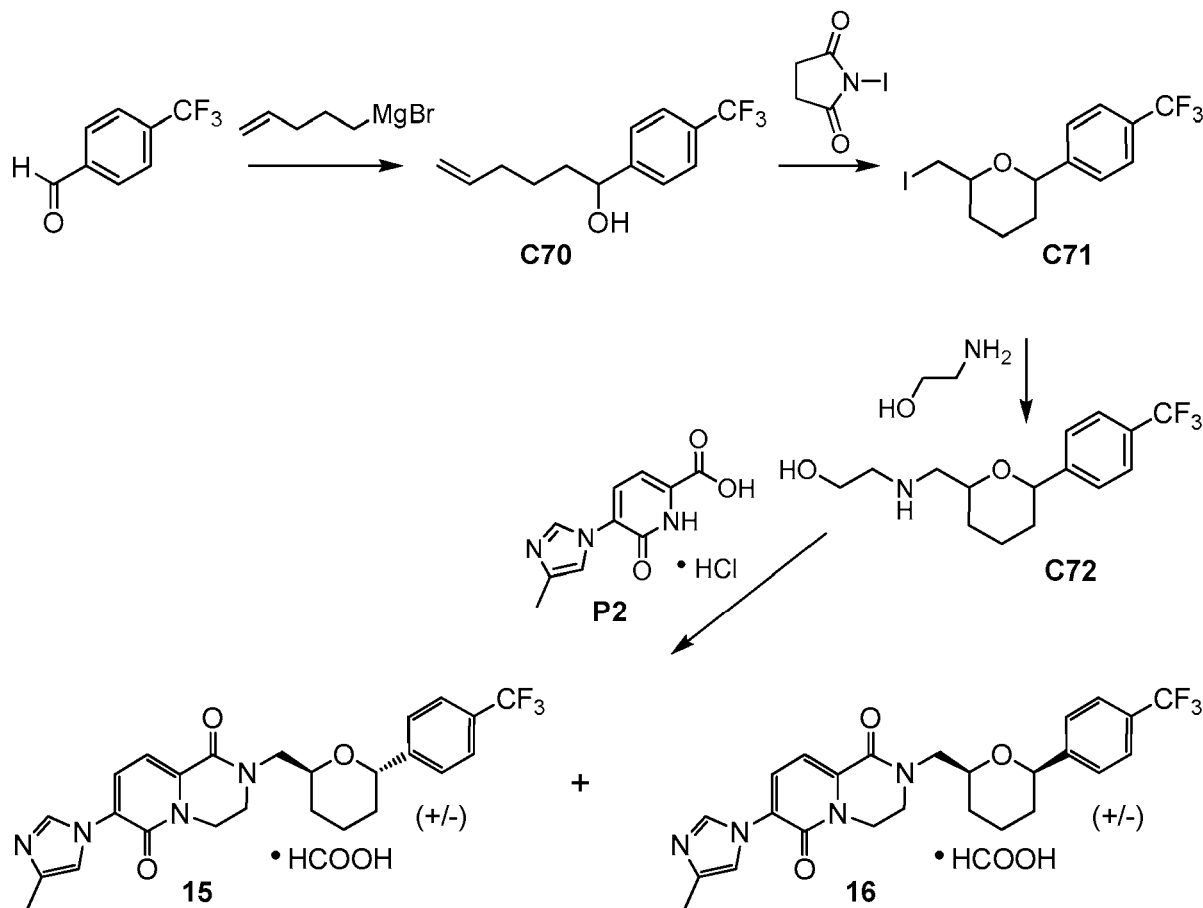
Etapa 7. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-({*cis*-2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**13**) y 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-({*trans*-2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metil)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**14**).

El compuesto **C69** se hizo reaccionar con **P2** de acuerdo con el procedimiento que se describe para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1. En este caso, la mezcla de reacción en bruto simplemente se concentró a vacío y los isómeros se separaron por HPLC (Columna: Phenomenex Luna C-18(2), 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en metanol; Gradiente: de un 5 % a un 95 % de B). El ejemplo **13** fue el primer isómero de elución, que se aisló como un vidrio. Rendimiento: 38 mg, 71 µmol, 7 %. LCMS m/z 487,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,62 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,11 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,50 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,36 (s, 3H). El segundo isómero de elución fue el Ejemplo **14**, que se obtuvo como un vidrio. Rendimiento: 26 mg, 49 µmol, 5 %. LCMS m/z 487,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400

5 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,61 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,55 (d J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 4,28-4,43 (m, 2H), 4,03 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,7, 7,3, 4,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,62 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). Las estereoquímicas indicadas se asignaron sobre la base de estudios de NOE llevados a cabo sobre ambos isómeros.

Ejemplos 15 y 16

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-({trans-6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-2-il}metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (15) y 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-({cis-6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-2-il}metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (16)



10

Etapa 1. Síntesis de 1-[4-(trifluorometil)fenil]hex-5-en-1-ol (**C70**).

15

Una mezcla de 5-bromopent-1-eno (6,0 g, 40 mmol) y magnesio (1,44 g, 59,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-(trifluorometil)benzaldehído (4,6 g, 26 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Este se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 2,6 g, 11 mmol, 42 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,64 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,93-5,04 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,64-1,85 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 1H), 1,34-1,47 (m, 1H).

20

Etapa 2. Síntesis de 2-(yodometil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-pirano (**C71**).

25

A una solución de **C70** (2,3 g, 9,4 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (95 %, 5,0 g, 21 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de interrumpir con agua (15 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 1 % a un 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Por RMN de ¹H, este consistió en una mezcla aproximadamente 2 : 1 de isómeros. Rendimiento: 1,8 g, 4,9 mmol, 52 %. RMN de ¹H

(400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ [7,51 (d, $J = 8,5$ Hz) y 7,56-7,67 (m), total 4 H], [4,51 (d a, $J = 11$ Hz) y 4,93 (dd a, $J = 5, 5$ Hz), total 1 H], [3,48-3,57 (m) y 3,78-3,86 (m), total 1 H], 3,26-2,42 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 2-[(6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-2-il)metil]amino]etanol (**C72**).

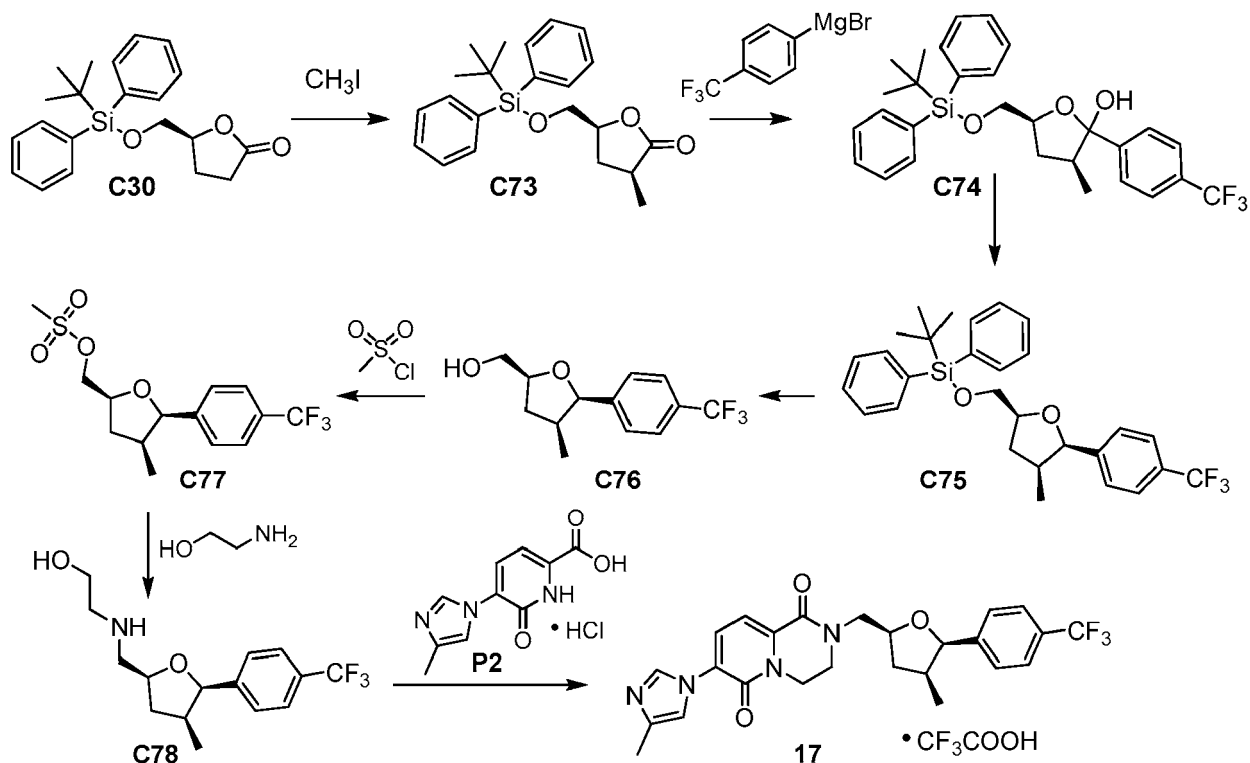
5 El compuesto **C71** se convirtió en el producto usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **C29** en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, que se estimó, por RMN de ^1H , que era una mezcla aproximadamente 3 : 1 de isómeros. Rendimiento: 1,1 g, 3,6 mmol, 73 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 7,41-7,66 (m, 4H), [4,43 (d a, $J = 10,5$ Hz) y 4,88 (dd a, $J = 5, 5$ Hz), total 1 H].

10 Etapa 4. Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-((trans-6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**15**) y 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-((cis-6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de formiato (**16**).

15 El compuesto **C72** se hizo reaccionar con **P2** usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1. En este caso, la separación de estereoisómeros se realizó por medio de HPLC de fase inversa (Columna: Boston Analytics, Boston Symmetrix ODS-H, 5 μm ; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,225 % en acetonitrilo; Gradiente: de un 24 % a un 44 % de B). El Ejemplo **16** salió de la columna antes que el Ejemplo **15**; ambos se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco. La estereoquímica relativa indicada se asignó sobre la base de estudios de NOE. Ejemplo **15**: Rendimiento, 4,7 mg, 8,8 μmol , 1,3 %. LCMS m/z 487,0 [$\text{M} + \text{H}^+$]. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s a, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8$ Hz, $\Delta_{\text{VAB}} = 21$ Hz, 4H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 1H), 2,28 (s a, 3H), 1,70-2,0 (m, 5H), 1,56-1,66 (m, 1H). Ejemplo **16**: 32,8 mg, 61,6 μmol , 9 %. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s a, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (cuarteto de AB a, $J_{\text{AB}} = 8,5$ Hz, $\Delta_{\text{VAB}} = 31$ Hz, 4H), 7,58 (s a, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,52 (d a, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 4H), 3,62 (dd, $J = 13,8, 8,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,72-1,93 (m, 3H), 1,34-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 17

25 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato (**17**)



Etapa 1. Síntesis de (3S,5S)-5-(((terc-butil (difeníl)silil)oxi)metil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (**C73**).

30 Una solución de **C30** (1,02 g, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota a una solución a -78 °C de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en heptano, 3,45 ml, 3,45 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml); después de 30 minutos, se añadió yodometano (0,215 ml, 3,45 mmol) a la solución fría, que se agitó a continuación a -78 °C durante 30 minutos, se calentó hasta -50 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. Después de interrumpir

con una solución de cloruro de amonio acuoso (saturada al 50 %, 20 ml), se añadió éter dietílico (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite resultante (1,27 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución a -78 °C de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en heptano, 5,0 ml, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a -78 °C durante 1 hora, esta se dejó calentar brevemente hasta -50 °C, a continuación se enfrió de vuelta a -78 °C. Se añadió una solución de sulfato de sodio acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se dejó descongelar lentamente. Se añadieron agua (10 ml) y éter dietílico (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (de un 0 % a un 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto en forma de un aceite incoloro, que solidificó posteriormente. La estereoquímica indicada se asignó de acuerdo con el trabajo de S. F. Martin *et al.*, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1305-1318. Rendimiento: 558 mg, 1,51 mmol, 52 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,70 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,44-4,51 (m, 1H), 3,87 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,74 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,5, 4,3 Hz, 1H), 2,71 (ddc, J = 11,6, 9,1, 7,1 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 12,5, 9,2, 6,2 Hz, 1H), 1,86 (ddd, J = 12,5, 11,7, 10,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H). Etapa 2. Síntesis de (3S,5S)-5-({terc-butil (difenil)silil}oxi)metil)-3-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidrofurano-2-ol (**C74**).

El compuesto **C73** se convirtió en el producto usando el procedimiento para la síntesis de **C25** en el Ejemplo 6. El producto, que se obtuvo en forma de un aceite de color naranja, se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 3. Síntesis de terc-butil ((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metoxi)difenilsilano (**C75**).

El compuesto **C74** (≤ 1,51 mmol) se convirtió en el producto, que se obtuvo en forma de un aceite, usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **C26** en el Ejemplo 6. Rendimiento: 336 mg, 0,674 mmol, 45 % a lo largo de 2 etapas. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,78 (m, 4H), 7,53 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,48 (m, 8H), 5,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,95 (dd, medio patrón de ABX, J = 10,9, 4,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, medio patrón de ABX, J = 10,9, 4,7 Hz, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 12,4, 7, 7 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 12,4, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de ((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metanol (**C76**).

La desprotección de **C75** se realizó usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **C27** en el Ejemplo 6. El producto se obtuvo en forma de un aceite. La estereoquímica indicada para el grupo arilo se asignó sobre la base de experimentos de NOE. Rendimiento: 139 mg, 0,534 mmol, 81 %. GCMS *m/z* 260 [M⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 5,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,90 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, medio patrón de ABX, J = 11,7, 6,2 Hz, 1H), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,24 (ddd, J = 12,5, 7,6, 7,0 Hz, 1H), 1,49 (ddd, J = 12,5, 8,6, 6,6 Hz, 1H), 0,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de metanosulfonato de ((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metilo (**C77**).

El compuesto **C76** se convirtió en el producto usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **C8** en el Ejemplo 1; el producto se obtuvo en forma de un aceite. Rendimiento: 176 mg, 0,520 mmol, 100 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 5,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 12,7, 7,4, 7,4 Hz, 1H), 1,53 (ddd, J = 12,7, 8,4, 6,6 Hz, 1H), 0,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 6. Síntesis de 2-(((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)amino)etanol (**C78**).

El producto, que se obtuvo en forma de un aceite, se preparó a partir de **C77** usando el procedimiento que se emplea para la síntesis de **C29** en el Ejemplo 6. Rendimiento: 132 mg, 0,435 mmol, 86 %. LCMS *m/z* 304,4 [M + H⁺]. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 5,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 4H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 12,3, 7,6, 6,8 Hz, 1H), 1,38 (ddd, J = 12,5, 8,6, 7,0 Hz, 1H), 0,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

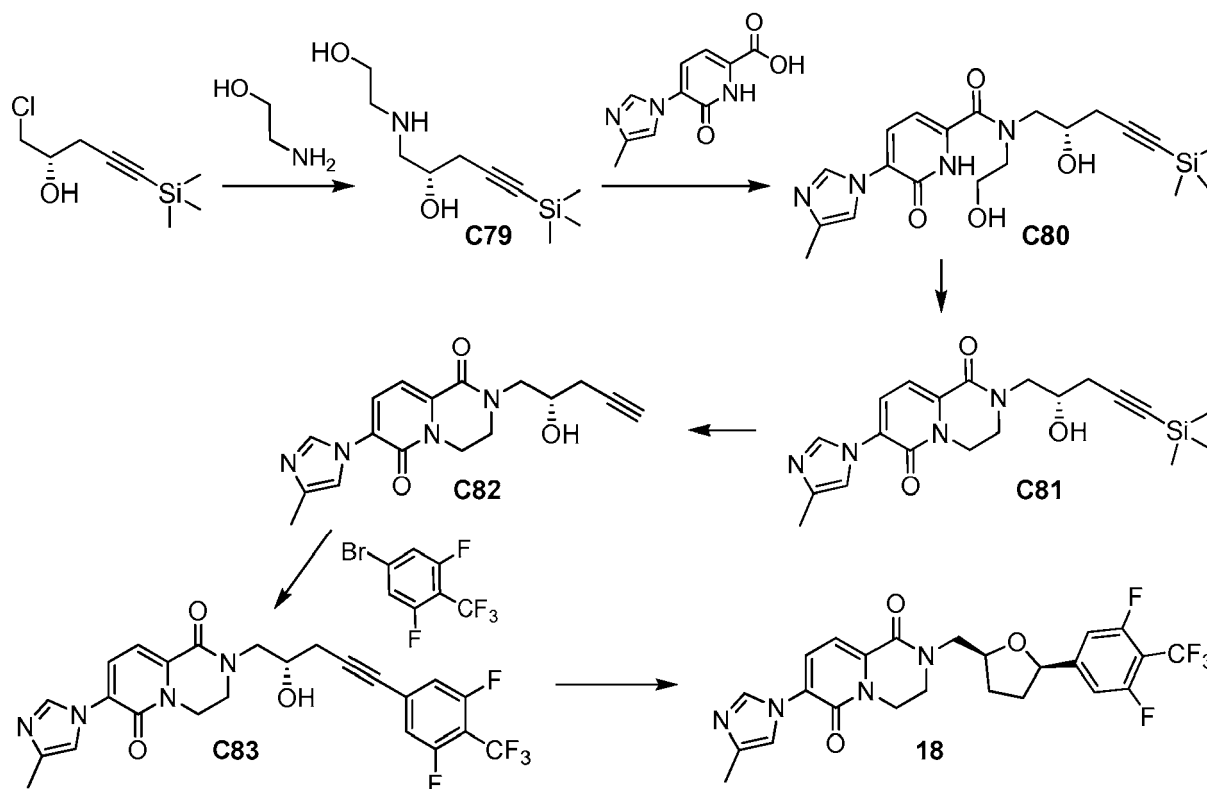
Etapa 7. Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,4S,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato (**17**).

La conversión de **C78** en el producto se realizó usando el procedimiento que se describe para la síntesis de **6** en el Ejemplo 6. Después de la cromatografía sobre gel de sílice, el producto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 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: de un 5 % a un 100 % de B), dando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 12 mg, 20 µmol, 4 %. LCMS *m/z* 487,3 [M + H⁺]. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s a, 1H), 8,05 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,70 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,52 (d a, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21-4,31 (m, 3H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,70 (dd, J = 13,8, 8,1 Hz, 1H),

2,62-2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,36-1,42 (m, 1H), 0,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 18

2-((2*S*,5*R*)-5-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**18**)



5

Etapa 1. Síntesis de (2*S*)-1-[(2-hidroxietil)amino]-5-(trimetilsilil)pent-4-en-2-ol (**C79**).

Una mezcla de (2*S*)-1-cloro-5-(trimetilsilil)pent-4-en-2-ol (80 g, 420 mmol) y 2-aminoetanol (110 g, 1,8 mol) se agitó a 80 °C durante 18 horas. La cromatografía de gel de sílice (Gradiente: de un 1 % a un 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 30 g, 140 mmol, 33 %.

10

Etapa 2. Síntesis de *N*-(2-hidroxietil)-*N*-[(2*S*)-2-hidroxi-5-(trimetilsilil)pent-4-en-1-il]-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C80**).

15 El compuesto **C79** se convirtió en el producto usando el procedimiento general que se describe para la preparación de **1** en el Ejemplo 1. En esta síntesis, se empleó ligeramente menos de un equivalente de HATU, la reacción se realizó en acetonitrilo, y las extracciones se realizaron con acetato de etilo. La solución de producto en bruto se secó sobre sulfato de sodio en este caso, y el producto en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

20 Etapa 3. Síntesis de 2-[(2*S*)-2-hidroxi-5-(trimetilsilil)pent-4-en-1-il]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**C81**).

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (14 g, 69 mmol) gota a gota a una mezcla a 0 °C de **C80** en bruto (≤ 60 mmol) y trifetilfosfina (18,9 g, 72,0 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml). Después de agitarse a 0 °C durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 1 % a un 6 % de metanol en diclorometano) dio el producto en forma de un sólido de color amarillo.

25

Etapa 4. Síntesis de 2-[(2*S*)-2-hidroxipent-4-en-1-il]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona (**C82**).

Una mezcla de **C81** (6,5 g, 16 mmol) y carbonato de potasio (2,25 g, 16,3 mmol) en metanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice (Gradiente: de un 1 % a un 2,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,5 g, 7,7 mmol, 48 %. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,33-4,39 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 3H), 3,50 (dd, $J = 13,7, 8,4$ Hz, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,37 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 2-((2S)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxipent-4-en-1-il)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**C83**).

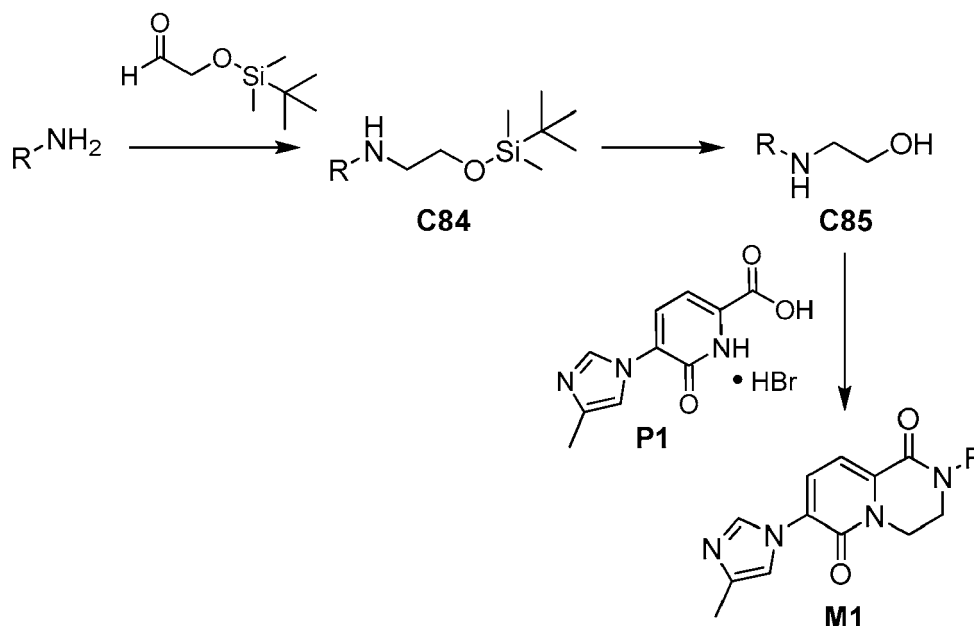
El compuesto **C82** se hizo reaccionar con 5-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno usando el procedimiento general que se describe para la síntesis de **C39** en el Ejemplo 8. En este caso, el disolvente de reacción era una mezcla 1,6 : 1 de *N,N*-dimetilformamida y trietilamina, y el catalizador empleado fue diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). La extracción se realizó con acetato de etilo, y el producto, que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja claro, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 100 % [10 % (amonio 2 M en metanol) en acetato de etilo] en acetato de etilo). Rendimiento: 505 mg, 0,997 mmol, 65 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 4,41 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 14,3, 7,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,83 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 13,5, 7,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 14,0, 8,3$ Hz, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 2,28 (s a, 3H).

Etapa 6. Síntesis de 2-((2S,5R)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il)metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona (**18**).

Di- μ -clorodiclorobis(etileno)diplatino (II) (97 %, 60 mg, 99 μmol), ácido trifluoroacético (380 μl , 5,0 mmol) y agua (89 μl , 5,0 mmol) se añadieron a una solución de **C83** (250 mg, 0,494 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por cromatografía de capa fina indicó el consumo de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se trató con ácido trifluoroacético (0,958 ml, 12,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilsilano (99 %, 1,19 ml, 7,39 mmol) durante 5 minutos. Después de calentando lentamente a temperatura ambiente, la reacción se dejó avanzar durante 1,5 horas, a continuación de lo cual se añadió diclorometano (50 ml), y la mezcla se lavó con agua (25 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: de un 0 % a un 70 % [10 % (amonio 2 M en metanol) en acetato de etilo] en acetato de etilo) fue seguida de HPLC (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 5 μm ; Gradiente: de un 70 % a un 100 % de etanol en heptano) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 40 mg, 79 μmol , 16 %. LCMS m/z 509,0 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s a, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,31-4,41 (m, 3H), 4,14 (dd, $J = 13,9, 2,7$ Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,47 (dd, $J = 14,0, 8,5$ Hz, 1H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H).

Procedimiento A

Preparación de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-dionas 2-sustituidas **M1** por medio de aminación reductora inicial



Etapa 1. Síntesis de 2-[[*tert*-butil (dimetil)silil]oxilietanamina *N*-sustituida **C84**.

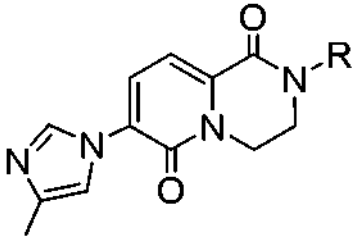
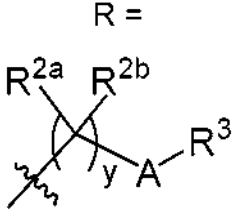
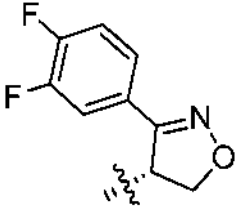
5 Una solución de la amina primaria (300 μ mol) en metanol (1 ml) se trató con [[*tert*-butil (dimetil)silil]oxilacetaldéhid (28 μ l, 150 μ mol) y se agitó a 30 °C durante 40 minutos. El recipiente de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro de sodio (17 mg, 450 μ mol), y la reacción se agitó a 30 °C durante 100 minutos. El disolvente se retiró a vacío, se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por medio de cromatografía preparativa de capa fina. Etapa 2. Síntesis de 2-aminoetanol *N*-sustituido **C85**.

Una solución de **C84** en metanol (500 μ l) se trató con una solución de cloruro de acetilo (188 μ l) en metanol (312 μ l) a 30 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a vacío.

10 *Etapa 3. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona 2-sustituida **M1**.*

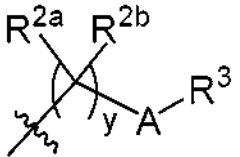
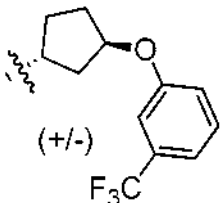
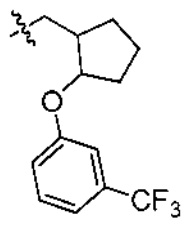
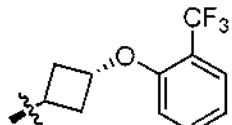
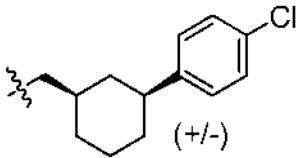
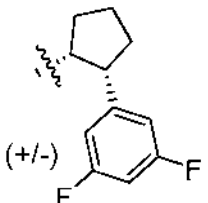
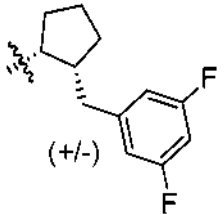
15 El compuesto **C85** se trató con **P1** (34,4 mg, 125 μ mol), diclorometano (2 ml), diisopropiltilamina (217 μ l, 1,25 mmol) y *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 97 %, 122 mg, 320 μ mol), a continuación se agitó a 30 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por medio de HPLC de fase inversa. Las purificaciones se realizaron usando una columna Phenomenex Gemini C18 (8-10 μ m), con la fase móvil no acuosa que consiste en hidróxido de amonio en acetonitrilo (pH 10) y empleando un gradiente apropiado.

Tabla 1

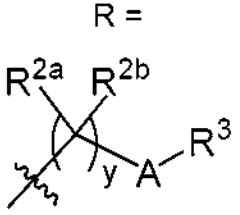
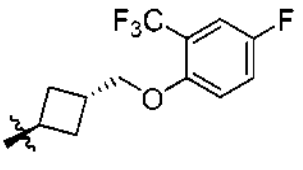
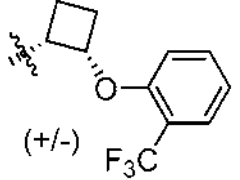
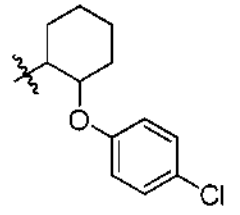
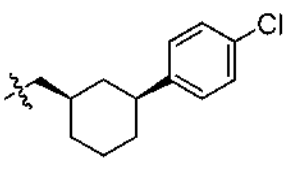
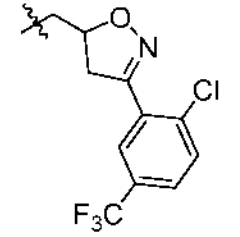
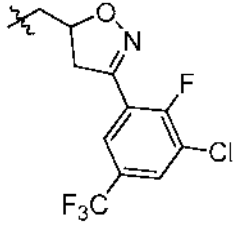
			
N.º de Ej.	R = 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
19		Ejemplo 1 ¹	2,20 minutos ² ; 426,2

20

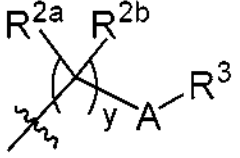
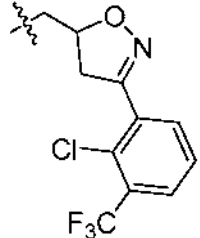
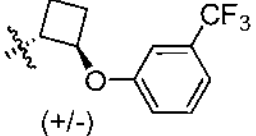
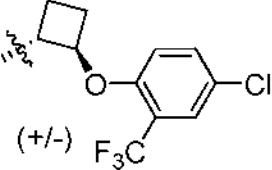
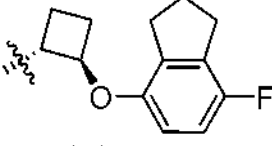
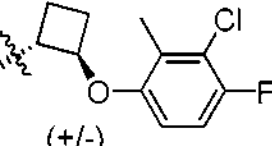
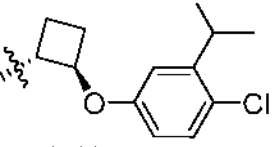
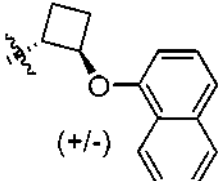
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
20		Ejemplo 1 ³	picos característicos: 2,33 (s a, 3H), 3,65 (dd a, J = 6, 6 Hz, 2H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,93-4,98 (m, 1H), 5,17-5,27 (m, 1H), 7,05 (dd a, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (dd a, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H); 473,3
21		Ejemplo 1 ⁴	1,37-1,48 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 3,65 (ddd, J = 13,3, 6,6, 4,1 Hz, 1H), 3,80 (ddd, J = 13,3, 8,4, 3,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 13,7, 9,6 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 14,2, 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 14,2, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,15 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dd a, J = 8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H); 487,3
22		Ejemplo 1 ⁵	2,55 minutos ² ; 459,2
23		Ejemplo 1; P5	1,03-1,49 (m, 4H), 1,75-2,00 (m, 5H), 2,27 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,47-2,56 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 5,8, 5,7 Hz, 2H), 4,28-4,40 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 451,1
24		Procedimiento A ⁶	2,72 minutos ⁷ ; 425
25		Procedimiento A ⁹	2,85 minutos ⁷ ; 439

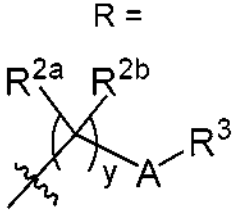
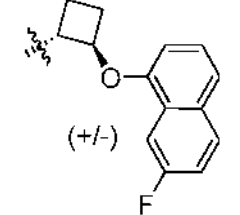
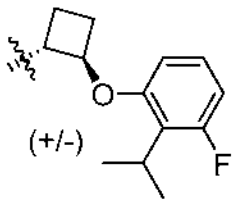
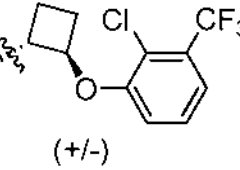
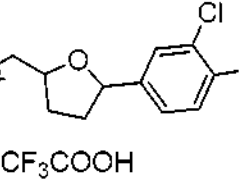
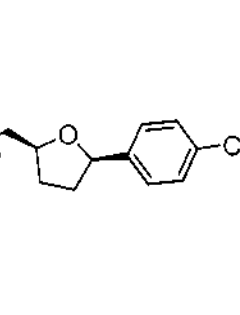
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
26		Ejemplo 1 ¹⁰	2,65 minutos ² ; 491,1
27		Ejemplo 1; P4	2,44 minutos ² ; 459,2
28		Ejemplo 1 ¹²	2,26 minutos ² ; 453,0, 455,0
29		Ejemplo 1; P5 ¹³	1,04-1,28 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 2H), 1,76-2,01 (m, 5H), 2,29 (s a, 3H), 2,48-2,58 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 4,29-4,42 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24-7,28 (m, 1 H, supuesto; oculto por un pico de disolvente), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H); 451
30		Ejemplo 4	2,49 minutos ² ; 506,3, 508,3
31		Ejemplo 4	2,60 minutos ² ; 524,3, 526,3

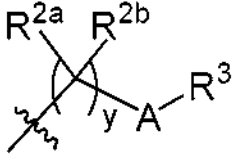
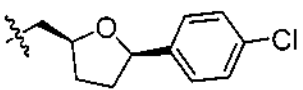
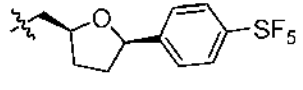
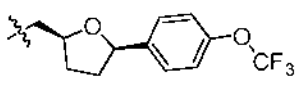
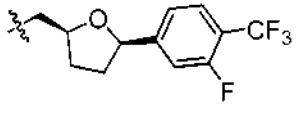
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
32		Ejemplo 4	2,46 minutos ² ; 506,3, 508,3
33	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3	2,58 minutos ² ; 459,3
34	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3	2,60 minutos ² ; 493,0, 493,5
35	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3	2,48 minutos ² ; 449,0
36	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3 ¹⁴	2,61 minutos ² ; 457,0, 459,0
37	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3 ¹⁵	2,85 minutos ² ; 467,1, 469,0
38	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	Ejemplo 3	2,57 minutos ² ; 441,1

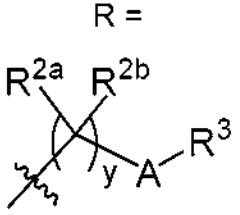
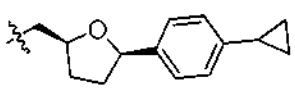
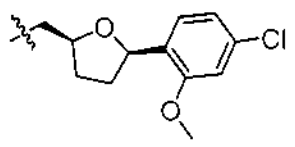
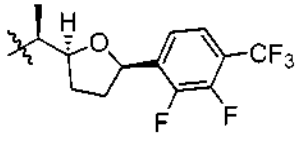
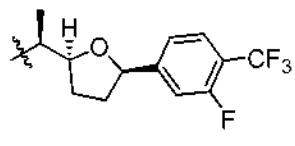
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z ($M + 1$) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z ($M + 1$) (a menos que se indique lo contrario)
39		Ejemplo 3 ¹⁶	2,62 minutos ² ; 459,1
40		Ejemplo 3 ¹⁷	2,69 minutos ² ; 451,2
41		Ejemplo 3	2,65 minutos ² ; 493,0, 495,0
42	 <p>• CF_3COOH</p>	Ejemplo 1 ¹⁸	2,63 minutos ² ; 473,1, 475,1
43		Ejemplo 7	8,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d a, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,28-4,43 (m, 3H), 4,19 (dd, $J = 14,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,00 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 13,5, 7,6, 4,3$ Hz, 1H), 3,82 (ddd, medio patrón de ABXY, $J = 13,5, 7,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 14,0, 8,2$ Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,31 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,73-1,89 (m, 2H); 473,2

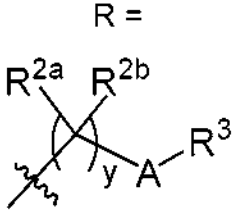
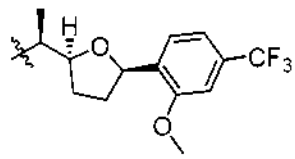
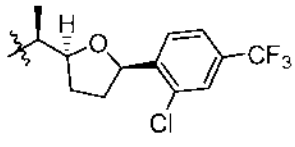
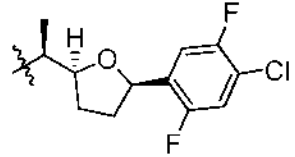
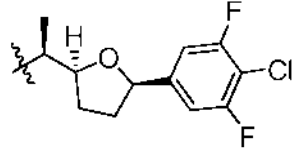
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
44		Ejemplo 7 ^{19, 20}	8,51 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d a, medio cuarteto de AB, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,17-7,20 (m, 1H), 4,86 (dd, J = 7,4, 6,8 Hz, 1H), 4,26-4,42 (m, 3H), 4,17 (dd, J = 14,0, 2,9 Hz, 1H), 3,98 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,5, 7,5, 4,2 Hz, 1H), 3,81 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,5, 7,3, 4,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H); 439,1
45		Ejemplo 7 ^{21, 22}	8,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,29-4,43 (m, 3H), 4,18 (dd, J = 14,1, 2,9 Hz, 1H), 3,99 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,5, 7,3, 4,5 Hz, 1H), 3,82 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 14,0, 8,5 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,29 (s a, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 2H); 531,2
46		Ejemplo 6 ^{23, 24}	8,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,27-4,43 (m, 3H), 4,18 (dd, J = 13,9, 2,9 Hz, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 13,9, 8,2 Hz, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,73-1,89 (m, 2H); 489,2
47		Ejemplo 7	9,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 14,1, 8,6 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H); 491,0

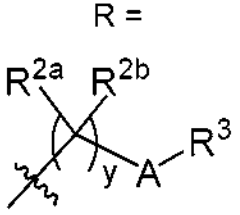
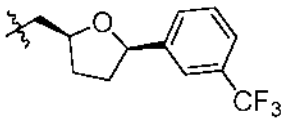
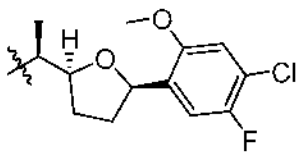
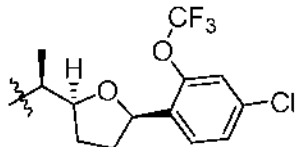
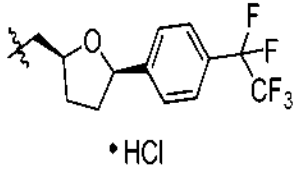
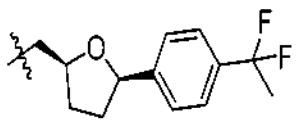
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
48		Ejemplo 7	8,22 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,06 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 3H), 4,16 (dd, J = 14,0, 2,6 Hz, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 2,29 (s a, 3H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 3H), 0,94-1,00 (m, 2H), 0,67-0,72 (m, 2H); 7,45 minutos ²⁵
49		Ejemplo 7 ²⁶	8,21 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 3H), 4,18 (dd, J = 13,9, 2,9 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 13,5, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,28 (s a, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 2H); 469,2
50		Ejemplo 8	8,23 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,83-4,93 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 523,3
51		Ejemplo 8 ^{27, 28, 29} , P3	8,25 (s a, 1H), 7,55 (dd a, J = 8, 7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 4,81-4,93 (m, 2H), 4,44 (ddd, J = 14,1, 6,9, 4,0 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 14,1, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,76 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 6,9, 4,1 Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,30 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 505,0

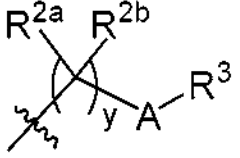
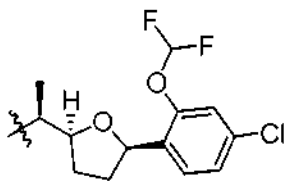
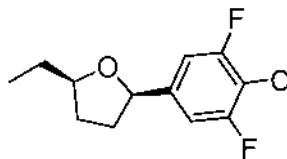
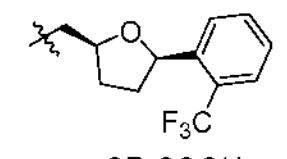
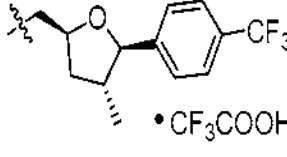
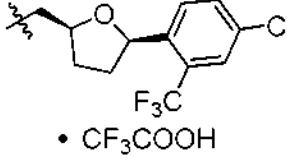
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
52		Ejemplo 9 ²⁹	8,42 (s a, 1H), 7,53 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,02 (s a, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,40 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14, 7, 4 Hz, 1H), 4,31 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14, 7, 5, 4 Hz, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (ddd, J = 13, 7, 5, 4 Hz, 1H), 3,69 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,34 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,10-2,19 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 517,3
53		Ejemplo 9 ^{30, 29}	8,31 (s a, 1H), 7,71 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,94 (dc, J = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 4,44 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,2, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 4,31 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,1, 7,7, 4,1 Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,77 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,3, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 3,69 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 7,2, 4,1 Hz, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,31 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 521,2
54		Ejemplo 10 ^{31, 32}	8,23 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,49 (ddd, J = 14,0, 6,2, 4,3 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 14, 8, 4 Hz, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 489,2
55		Ejemplo 10 ^{31, 32}	8,26 (s a, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,96 (d a, J = 7,8 Hz, 2H), 4,78-4,88 (m, 2H), 4,48 (ddd, J = 14,2, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 14,1, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 489,2

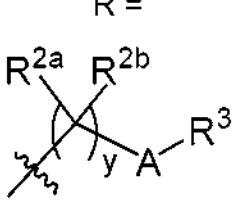
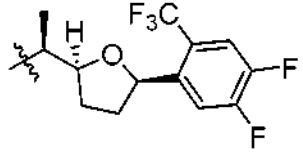
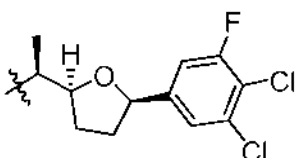
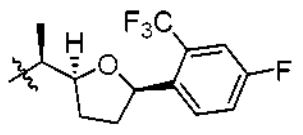
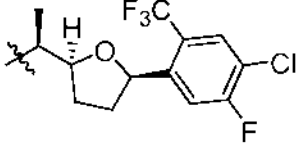
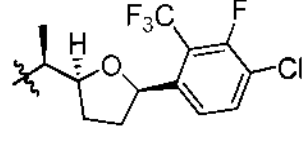
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
56		Ejemplo 6 ^{33, 34}	8,24 (s a, 1H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,26-4,42 (m, 3H), 4,17 (dd, J = 14,0, 2,9 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 13,5, 7,6, 4,3 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 13,5, 7,3, 4,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 14,0, 8,1 Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,29 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H); 473,2
57		Ejemplo 8 ^{32, 29, 35}	8,35 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 1H), 4,50 (ddd, J = 14,1, 6,6, 3,9 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 14,1, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,68 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,3, 6,6, 3,9 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,32 (s a, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 501,2
58		Ejemplo 8 ^{32, 29, 36}	8,34 (s a, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 5,09 (dd a, J = 7,4, 7,0 Hz, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 4,40 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,1, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,29 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 14,1, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,76 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,5, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,67 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,5, 7,2, 3,9 Hz, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 537,2
59	 <p style="text-align: center;">•HCl</p>	Ejemplo 13 ³⁷	9,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,33 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (dd a, J = 7, 7 Hz, 1H), 4,30-4,47 (m, 3H), 3,89-4,04 (m, 3H), 3,75 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H); 523,3
60		Ejemplo 7 ^{38, 39}	picos característicos: 8,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 3H), 4,18 (dd, J = 13,9, 2,9 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 13,5, 7,7, 4,2 Hz, 1H), 3,81 (ddd, J = 13,5, 7,2, 4,2 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 14,0, 8,1 Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,93 (t, J = 18,2 Hz, 3H); 469,3

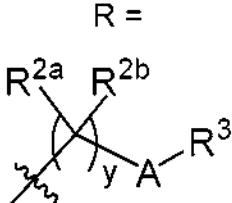
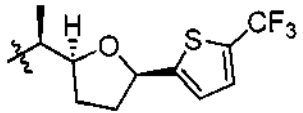
(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
61		Ejemplo 9 ^{40, 41, 29}	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), d 8,24 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 7,4, 7,0 Hz, 1H), 4,67-4,73 (m, 1H), 4,34 (ddd, J = 14,0, 6,1, 4,0 Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,77 (ddd, J = 13,6, 6,1, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 13,6, 8,8, 3,5 Hz, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 519,0, 521,0
62		Ejemplo 18 ⁴²	8,26 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,96 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,82-4,87 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 3H), 4,15 (dd, J = 14,0, 2,7 Hz, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 13,8, 8,4 Hz, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 2H); 475,2
63	 <p style="text-align: center;">• CF₃COOH</p>	Ejemplo 7 ⁴³	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), 8 9,29 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,9, 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd a, J = 7, 7 Hz, 1H), 4,24-4,32 (m, 3H), 3,82-3,90 (m, 3H), 3,78 (dd, medio patrón de ABX, J = 13,6, 7,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,3-2,35 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 1H); 473,2
64	 <p style="text-align: center;">• CF₃COOH</p>	Ejemplo 17 ⁴⁴	2,62 minutos ² ; 487,3
65	 <p style="text-align: center;">• CF₃COOH</p>	Ejemplo 18	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), S 9,21 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,06-5,11 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 3H), 3,78 (dd, medio patrón de ABX, J = 14,0, 7,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,3-2,36 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H); 507,2, 509,2

(continuación)

N.º de Ej.	<p style="text-align: center;">R =</p> 	Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
66		Ejemplo 8	2,67 minutos ² ; 523,2
67		Ejemplo 9	8,36 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,06 (dd a, J = 9,5, 1,5 Hz, 1H), 4,77-4,88 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 14,2, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 14,2, 8,5, 4,2 Hz, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 2H), 2,33 (s a, 3H), 2,3-2,42 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 505,3
68		Ejemplo 9 ³²	8,33 (s a, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 3 H, supuesto; parcialmente oculto por un pico de disolvente), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 4,43 (ddd, J = 14,0, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 4,26 (ddd, J = 14,1, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,75 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,4, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (ddd, medio patrón de ABXY, J = 13,3, 7,0, 4,0 Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,32 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,70-1,89 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 505,3
69		Ejemplo 9 ⁴⁵	8,28 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,10-5,16 (m, 1H), 4,94 (dc, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,3 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 539,3
70		Ejemplo 9 ⁴⁵	8,27 (s a, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 4,90-4,99 (m, 1H), 4,44 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J = 14, 8, 4 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 539,3

(continuación)

N.º de Ej.		Procedimiento de Preparación; Materiales de partida no disponibles en el mercado	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), 8 (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M + 1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M + 1) (a menos que se indique lo contrario)
71		Ejemplo 9	RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), 8 8,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,15 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 493,4

1. Cloruro de 3,4-difluoro-*N*-hidroxibencenocarboximidoilo (M. R. Barbachyn *et al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 284-302) se sometió a una cicloadición con etileno, y el producto se aciló de acuerdo con el procedimiento de A. Corsaro *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1691-9, para dar 3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo. Después de la amonólisis, la amida primaria resultante se convirtió en la amina protegida con *tert*-butoxicarbonilo por medio de un reordenamiento de Hofmann. La desprotección y la resolución con (-)-anicifos [(4*S*)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinan-2-óxido] dio (4*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-4-amina. Esta se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general que se describe en el Procedimiento A.
2. 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: de un 5 % a un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto.
3. La reacción de [*cis*-3-hidroxiciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (véase M. Pineschi *et al.*, *Org. Lett.* 2005, *7*, 3605-3607) y 3-(trifluorometil)fenol en condiciones de Mitsunobu proporcionó (*trans*-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo. La desprotección usando unas condiciones ácidas dio *trans*-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentanamina. Esta se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general que se describe en el Procedimiento A.
4. [(2-hidroxiciclopentil)metil]carbamato de *tert*-butilo se sometió a una reacción de Mitsunobu y desprotección tal como se describe en la nota al pie 3 para dar 1-{2-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}metanamina. Esta se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general que se describe en el Procedimiento A. Se realizó una cromatografía de fluido supercrítico sobre el producto final (Columna: Chiralpak AD-H; Eluyente: dióxido de carbono / propanol 7 : 3) y se recogió el segundo enantiómero de elución. No se determinaron la configuración absoluta ni relativa de este compuesto.
5. (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (P. Liu, solicitud internacional PCT 2007, WO 2007062332 A2) se trató sobre tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina para producir (*cis*-3-bromociclobutil)carbamato de *tert*-butilo, que se sometió a reacción con 2-(trifluorometil)fenol, a continuación se desprotegió con ácido para producir *trans*-3-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutanamina. Esta se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general que se describe en el Procedimiento A.
6. La amina requerida se puede preparar de acuerdo con T. A. Shepherd *et al.*, *J. Med. Chem.* 2002, *45*, 2101-2111.
7. 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: de un 1 % a un 5 % de B a lo largo de 0,6 minutos, a continuación de un 5 % a un B al 100 % a lo largo de 3,4 minutos; caudal: 0,8 ml/minuto.
8. Ciclobutanocarbonitrilo fue alquilado con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno, y el producto se redujo con hidruro de litio y aluminio para generar 1-[1-(4-fluorobencil)ciclobutil]metanamina.
9. La reacción del reactivo de Grignard preparado a partir de 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno con 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano dio *trans*-2-(3,5-difluorobencil)ciclopentanol. La conversión en el mesilato, seguida de desplazamiento con azida de sodio y reducción con trifenilfosfina, dio *cis*-2-(3,5-difluorobencil)ciclopentanamina.
10. Se usaron [*trans*-3-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo y 4-fluoro-2-(trifluorometil)fenol en una preparación similar a la de la nota al pie 3.
11. La amina disponible en el mercado se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general que se describe en el Procedimiento A.
12. 2-Clorociclohexanona se hizo reaccionar con 4-clorofenol, seguido de aminación reductora con 2-aminoetanol para proporcionar el derivado de 2-aminoetanol requerido.

13. Se realizó una cromatografía de fluido supercrítico sobre el producto final (Columna: Chiralpak OJ-H; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 7 : 3) y se recogió el primer enantiómero de elución. Los estudios de NOE indicaron una estereoquímica *cis*. La estereoquímica absoluta indicada se asignó de forma arbitraria.
14. La metalación dirigida de 2-cloro-1-fluoro-4-metoxibenceno con *n*-butil litio y tetrametilendiamina permitió la introducción regioespecífica de un grupo metilo. La escisión de metil éter posterior con tribromuro de boro dio 3-cloro-4-fluoro-2-metilfenol.
15. Se cloró 3-(propan-2-il)fenol usando oxona y cloruro de potasio para dar el fenol requerido.
16. El naftalenol requerido se preparó tal como es descrito por J. T. Repine *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5539-5541.
17. 2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo se trató con bromuro de metilmagnesio para dar el alcohol terciario, que se hidrogenó en paladio sobre carbono para dar el fenol requerido.
18. 5-(3,4-Diclorofenil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (véase G. J. Quallich *et al.*, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4971-4973) se redujo con hidruro de diisobutilaluminio, se trató con anhídrido acético y se convirtió en 5-(3,4-diclorofenil) tetrahidrofurano-2-carbonitrilo por tratamiento con cianuro de trimetilsililo y trifluoruro dietileterato de boro. La reducción con hidruro de diisobutilaluminio dio 1-[5-(3,4-diclorofenil)tetrahidrofurano-2-il]metanamina, que se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el enfoque general que se describe en el Procedimiento A.
19. El [*cis*-5-(4-clorofenil)tetrahidrofurano-2-il]metanol requerido se preparó mediante la hidrogenación de 5-(4-clorofenil) furan-2-carbaldehído en presencia de óxido de rutenio (IV) hidrato.
20. El ejemplo 46 se aisló de la mezcla racémica por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiralcel OJ-H, 5 μ m; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 4 : 1 que contiene isopropilamina al 0,2 %), y fue el segundo de los enantiómeros el que se eluyó a partir de la columna. El primer material de elución fue el enantiómero del Ejemplo 46, y mostró una Cl_{50} de 511 nM. La estereoquímica absoluta del Ejemplo 46 se asignó sobre la base de su Cl_{50} inferior (véase la Tabla 1), en analogía con los otros compuestos que se describen en el presente documento.
21. El [*cis*-5-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metanol requerido se preparó por medio de una reacción de Suzuki de ácido (5-formilfuran-2-il)borónico con 1-bromo-4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benceno, seguido de hidrogenación en presencia de óxido de rutenio (IV) hidrato.
22. El ejemplo 47 se aisló de la mezcla racémica por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiralcel OJ-H, 5 μ m; Eluyente: dióxido de carbono / propanol 65 : 35 que contiene isopropilamina al 0,2 %), y fue el segundo de los enantiómeros el que se eluyó a partir de la columna. El primer material de elución fue el enantiómero del Ejemplo 47, y mostró una Cl_{50} de 329 nM. La estereoquímica absoluta del Ejemplo 47 se asignó sobre la base de su Cl_{50} inferior (véase la Tabla 1), en analogía con los otros compuestos que se describen en el presente documento.
23. [*cis*-5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metanol se preparó a partir de 5-bromofuran-2-carbaldehído y ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico usando un procedimiento análogo al que se describe en la nota al pie 21.
24. El ejemplo 48 se aisló de la mezcla racémica por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiralcel OJ-H, 5 μ m; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 3 : 1 que contiene isopropilamina al 0,2 %), y fue el segundo de los enantiómeros el que se eluyó a partir de la columna. El primer material de elución fue el enantiómero del Ejemplo 48, y mostró una Cl_{50} de 1230 nM. La estereoquímica absoluta del Ejemplo 48 se asignó sobre la base de su Cl_{50} inferior (véase la Tabla 1), en analogía con los otros compuestos que se describen en el presente documento.
25. *terc*-Butil {{{(2*S*,5*R*)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)tetrahidrofurano-2-il]metoxi}difenilsilano se preparó a partir de (2*S*)-1-[[*terc*-butil (difenil)silil]oxi]-5-(4-cloro-2-metoxifenil)pent-4-en-2-ol usando el procedimiento general de T. X. M. Nguyen *et al.*, *Letters in Organic Chemistry* 2009, 6, 630-636. Este alquino se preparó por medio de la reacción de *terc*-butil [(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]difenilsilano con 4-cloro-1-etinil-2-metoxibenceno, usando *n*-butil litio y trifluoruro dietileterato de boro.
26. En este caso, la reacción con di- μ -clorodiodiclorobis(etileno)diplatino (II) dio (4*S*,5*S*)-5-(dibencilamino)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxihexan-1-ona en lugar del 2,3-dihidrofurano correspondiente. La reacción con ácido *p*-toluenosulfónico y ortoformiato de trimetilo, seguido de someter a trietilsilano y trifluoruro dietileterato de boro, dio (1*S*)-*N,N*-dibencil-1-[(2*S*)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidrofuran-2-il]etanamina.
27. El cierre de anillo final se realizó por medio de una reacción de Mitsunobu usando azodicarboxilato de diisopropilo.
28. El producto de Sonogashira en este caso se convirtió en el siguiente producto intermedio usando cloruro de platino (II) acuoso.
29. El cierre de anillo final se efectuó con carbonato de cesio en *N,N*-dimetilformamida en lugar de bis(trimetilsilil)amida de litio.
30. La (1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-ariltetrahidrofurano-2-il]etanamina requerida se preparó a partir de **C48** de acuerdo con el Ejemplo 9, excepto por que el producto de Sonogashira en este caso se convirtió en el producto intermedio {(1*S*)-1-[(2*S*)-5-hidroxi-5-ariltetrahidrofuran-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo o {(1*S*)-1-[(2*S*)-5-metoxi-5-ariltetrahidrofuran-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo usando, respectivamente, cloruro de platino (II) acuoso o cloruro de platino (II) y ortoformiato de trimetilo.
31. 2-[[*cis*-5-[3-(Trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil]amino]etanol se preparó por medio de la reacción de *cis*-2-(bromometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano (véase H. Ebel *et al.*, solicitud internacional PCT, 2010070032, 24 de junio de 2010) con 2-aminoetanol.
32. El ejemplo 58 se aisló de la mezcla racémica por medio de cromatografía de fluido supercrítico (Columna:

Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 4 : 1 que contiene isopropilamina al 0,2 %), y fue el segundo de los enantiómeros el que se eluyó a partir de la columna. El primer material de elución fue el enantiómero del Ejemplo 58, y mostró una Cl_{50} de 1040 nM. La estereoquímica absoluta del Ejemplo 58 se asignó sobre la base de su Cl_{50} inferior (véase la Tabla 1), en analogía con los otros compuestos que se describen en el presente documento.

33. 1-Cloro-2-fluoro-4-yodo-5-metoxibenceno se usó como material de partida; véase J. M. Blaney *et al.*, solicitud internacional PCT, 2008150914, 11 de dic de 2008.

34. La reacción de Sandmeyer de 4-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina dio el 5-cloro-2-yodofenilo trifluorometil éter requerido.

35. El *cis*-5-[4-(pentafluoroetil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metanol requerido se preparó por medio de una reacción de Suzuki de ácido (5-formilfuran-2-il)borónico con 1-bromo-4-(pentafluoroetil)benzoceno, seguido de hidrogenación sobre paladio sobre carbono. 1-Bromo-4-(pentafluoroetil)benzoceno se preparó de acuerdo con el procedimiento de W. Lambert *et al.*, solicitud internacional PCT, 2011017513, 10 de feb de 2011.

36. El *cis*-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metanol requerido se preparó por medio de una reacción de Suzuki de 5-bromofuran-2-carbaldehído con 2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, seguido de hidrogenación en presencia de óxido de rutenio (IV) hidratado.

37. El ejemplo 62 se aisló de la mezcla racémica por HPLC (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 µm; Gradiente: de un 50 % a un 100 % de etanol en heptano), y fue el segundo de los enantiómeros el que se eluyó a partir de la columna. El primer material de elución fue el enantiómero del Ejemplo 62, y mostró una Cl_{50} de 723 nM. La estereoquímica absoluta del Ejemplo 62 se asignó sobre la base de su Cl_{50} inferior (véase la Tabla 1), en analogía con los otros compuestos que se describen en el presente documento.

38. 1-Bromo-4-cloro-2-(difluorometoxi)benzoceno se preparó de acuerdo con M. Ge *et al.*, publicación de solicitud de patente de EE. UU., 20070265332, 15 de nov de 2007.

39. En este caso, la reacción se realizó con di-µ-clorodiodiclorobis(etileno)diplatino (II) y agua, para producir producto intermedio [(1S)-1-((2S)-5-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-hidroxitetrahydrofurano-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo.

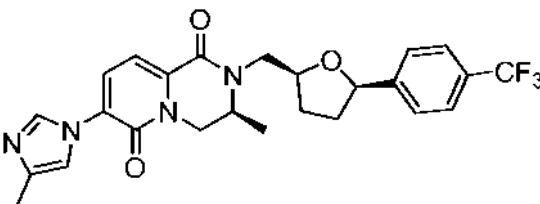
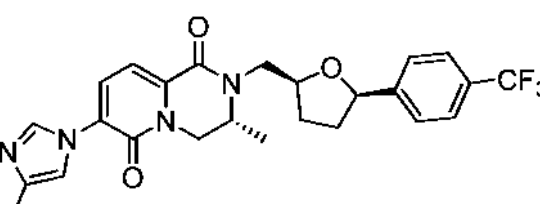
40. El isómero *trans* del Ejemplo 64 (2-[[[(2S,5S)-5-(4-cloro-3,5-difluorofenil)tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona) también se aisló a partir de la etapa final. Este compuesto tenía una Cl_{50} de 184 nM.

41. (2S)-1-[[*tert*-Butil (dimetil)silil]oxi]-5-[2-(trifluorometil)fenil]pent-4-en-2-ol (preparado de una forma análoga a la del alquino que se describe en la nota al pie 26) se convirtió en {(2S,5R)-5-[2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metanol usando trifluoruro dietileterato de boro y trietilsilano.

42. El ejemplo 66 era un diastereómero minoritario que se aisló durante la purificación del Ejemplo 17, y se supuso que tenía la estereoquímica que se muestra.

43. El material de partida de arilo requerido se preparó a partir de la anilina fluorada apropiada por medio de halogenación con una *N*-halosuccinimida, seguido de reacción de Sandmeyer.

Tabla 2

N.º de Ej.	Estructura	Procedimiento de Preparación	tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M + 1)
72		Ejemplo 7 ¹	2,16 minutos ² ; 487,3
73		Ejemplo 7 ¹	2,20 minutos ² ; 487,3

1. Se usó, en lugar de 2-aminoetanol, el 2-aminopropan-1-ol homoquiral apropiado.

2. 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: de un 5 % a

un 95 % de B a lo largo de 4,0 minutos, lineal; caudal: 2 ml/minuto.

Ensayo de γ -secretasa basado en célula con lectura de ELISA

5 Se determinó la capacidad de los compuestos para modular la producción de proteína beta amiloide A β (1-42) usando WT-APP humano sobre-expresando células CHO. Las células se colocaron en placas a 22.000 células / 100 μ l de pocillo en placas claras, de cultivo de tejido tratado de 96 pocillos (Falcon) en medio a base de DMEM/F12 y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Los compuestos de prueba se diluyeron en 100 % DMSO para obtener una respuesta de dosis semilogarítmica de once puntos para determinaciones de CI₅₀. Los compuestos se añadieron en medio nuevo para obtener un DMSO final al 1 %. Se añadieron unos controles de inhibidor o vehículo apropiados en unos pocillos de control de manera individual para obtener unos valores de inhibición mínima o máxima, respectivamente, para la ventana de señal de ensayo antes de que las placas se incubaron durante ~ 24 horas a 37 °C. Este procedimiento produce unos medios acondicionados en cada pocillo que se someten a prueba para determinar los niveles de A β (1-42) en la etapa de detección de ELISA que se describe en lo sucesivo. Los cultivos celulares restantes en cada pocillo también se sometieron a prueba para determinar la toxicidad celular tal como se describe en lo sucesivo.

15 El recubrimiento de las placas de ensayo ELISA se inició mediante la adición de 50 μ l / pocillo de un anticuerpo específico A β (1-42) de elaboración propia a (3 μ g/ml) en NaHCO₃ 0,1 M (pH 9,0) en unas placas de 384 pocillos Maxisorp® de color negro (Nunc) y se incubaron durante una noche a 4 °C. El anticuerpo de captura se aspiró a continuación desde las placas de ensayo ELISA y las placas se lavaron por medio de unos lavados (de 2 x 100 μ l a 4 x 100 μ l) con un tampón de lavado (PBS de Dulbecco, 0,05 % de Tween 20). Se añadió a continuación 90 μ l / pocillo de tampón de Bloqueo (PBS de Dulbecco, 1,0 % de BSA (Sigma A7030)) a las placas. Se permitió el avance de la incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de dos horas. El tampón de bloqueo se retiró a continuación y se añadieron entonces 20 μ l / pocillo de tampón de ensayo (PBS de Dulbecco, 1,0 % de BSA (Sigma A7030), 0,05 % de Tween 20). Llegados a este punto, se transfirieron 40 μ l (por duplicado) de medios acondicionados experimentales (que se han descrito en lo que antecede) a los pocillos de las placas ELISA bloqueadas que contienen el anticuerpo de captura, seguido por incubación durante una noche a 4 °C. Se midió también la toxicidad celular en las células restantes correspondientes a continuación de la remoción de los medios acondicionados para el ensayo A β (1-42) por medio de un ensayo de proliferación celular colorimétrico (CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

30 A continuación de la incubación durante una noche de las placas de ensayo ELISA a 4 °C, los péptidos A β no unidos se retiraron por medio de unos lavados (de 2 x 100 μ l a 4 x 100 μ l) con tampón de lavado. Se añadió Anticuerpo Monoclonal A β (1-16) 6e10 (Covance #SIG-39320) marcado con Europio (Eu) (marcado personalizado, Perkin Elmer), (50 μ l / pocillo de Eu-6e10 a 1 : 10.000, 20 μ M de EDTA) en tampón de ensayo. La incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 horas fue seguida por unos lavados (de 2 x 100 μ l a 4 x 100 μ l) con tampón de lavado, antes de que se añadieran 30 μ l / pocillo de Delfia Enhancement Solution (Perkin Elmer). A continuación de una hora de incubación a temperatura ambiente, se leyeron las placas en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) usando unos ajustes de DELFIA TRF convencionales. Se realizó el análisis de datos, incluyendo la determinación de CI₅₀ inhibitoria usando un análisis de ajuste de regresión no lineal (soporte lógico de elaboración propia) y los valores medios de placa apropiados para los controles de inhibición máxima y mínima.

Tabla 3: Datos biológicos para los Ejemplos 1-73

N.º de Ej.	A β 42B CI ₅₀ (nM) ^a	Nombre según la IUPAC
1	211 ^b	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{ <i>trans</i> -2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
2	300 ^b	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{ <i>trans</i> -2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
3	60,6 ^b	2-{ <i>trans</i> -2-[(6,7-difluoronaftalen-1-il)oxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
4	483	2-({3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
5	140	2-{ <i>cis</i> -2-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
6	25	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-({(2S,3S,5R)-3-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
7	73,5	2-({(2S,4R,5S)-4-Fluoro-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il}metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona

(continuación)

N.º de Ej.	Aβ 42B CI50 (nM)a	Nombre según la IUPAC
8	14,3 ^c	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(1 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]etil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
9	9,1 ^c	2-[(1 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]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
10	3,34	2-[(1 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]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
11	40,5	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
12	725	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
13	236	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>cis</i> -2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato
14	1040 ^b	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>trans</i> -2-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato
15	29,9	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>trans</i> -6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]metil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato
16	96,6	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>cis</i> -6-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]metil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de formiato
17	38,4	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
18	16	2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahidrofurano-2-il]metil]-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
19	1460	2-[(4 <i>R</i>)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-4-il]-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
20	1360 ^b	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>trans</i> -3-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
21	188	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(2-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclopentil]metil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
22	789 ^b	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>trans</i> -3-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
23	98	2-[(3-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-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
24	563	2-[<i>cis</i> -2-(3,5-difluorofenil)ciclopentil]-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
25	561	2-[<i>cis</i> -2-(3,5-difluorobencil)ciclopentil]-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
26	303	2-[(<i>trans</i> -3-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenoxi]metil]ciclobutil]-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
27	469	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>cis</i> -2-[2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona
28	591	2-[2-(4-clorofenoxi)ciclohexil]-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
29	80	2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)ciclohexil]metil]-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
30	711 ^c	2-[(3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metil)-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
31	353	2-[(3-[3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]metil)-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
32	429	2-[(3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il]metil)-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
33	217 ^b	7-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-2-[(<i>trans</i> -2-[3-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirazina-1,6-diona

(continuación)

N.º de Ej.	Aβ 42B CI50 (nM) ^a	Nombre según la IUPAC
34	120	2-{trans-2-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
35	162	2-{trans-2-[(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
36	146 ^b	2-[trans-2-(3-cloro-4-fluoro-2-metilfenoxi)ciclobutil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
37	158	2-{trans-2-[4-cloro-3-(propan-2-il)fenoxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
38	164	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[trans-2-(naftalen-1-iloxi)ciclobutil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
39	112	2-{trans-2-[(7-fluoronaftalen-1-il)oxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
40	153	2-{trans-2-[3-fluoro-2-(propan-2-il)fenoxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
41	157	2-{trans-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
42	117	2-[[5-(3,4-diclorofenil)tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
43	27,6 ^c	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
44	52,1	2-[(2S,5R)-5-(4-clorofenil)tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
45	26,6 ^c	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S,5R)-5-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfenil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
46	60,3	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S,5R)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
47	15,7 ^c	2-[(2S,5R)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
48	63,8	2-[(2S,5R)-5-(4-ciclopropilfenil)tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
49	21,6	2-[(2S,5R)-5-(4-cloro-2-metoxifenil)tetrahydrofurano-2-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
50	11	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
51	8,35 ^c	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
52	15	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
53	29,1	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
54	11,4	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
55	5,48 ^c	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-cloro-3,5-difluorofenil)tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
56	81,2	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2S,5R)-5-[3-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
57	11,1	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-cloro-5-fluoro-2-metoxifenil)tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
58	14,5	2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
59	157	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(cis-5-[4-(pentafluoroetil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de clorhidrato

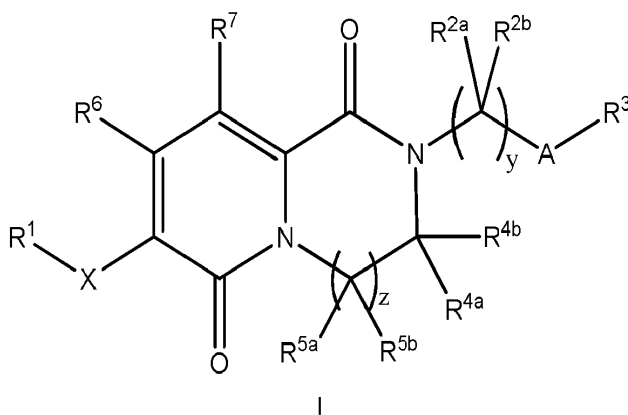
(continuación)

N.º de Ej.	A β 42B CI ₅₀ (nM) ^a	Nombre según la IUPAC
60	73,3	2-(((2S,5R)-5-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
61	24,6	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
62	13,3	2-(((2S,5R)-5-(4-cloro-3,5-difluorofenil)tetrahydrofurano-2-il)metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
63	73,3	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,5R)-5-[2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
64	73,5	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,4R,5R)-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
65	26,8	2-(((2S,5R)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
66	33,5	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
67	5,78	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-(3,4-dicloro-5-fluorofenil)tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
68	24,2	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
69	7,84	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
70	10	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
71	52,4	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]tetrahydrofurano-2-il)etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
72	46,4	(3S)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona
73	19,8	(3R)-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((2S,5R)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-1,6-diona

a. Los valores de CI₅₀ notificados son la media geométrica de 2-4 determinaciones.
b. El valor de CI₅₀ procede de una única determinación.
c. El valor de CI₅₀ notificado es la media geométrica de ≥ 5 determinaciones.
d. Sin determinar

REIVINDICACIONES

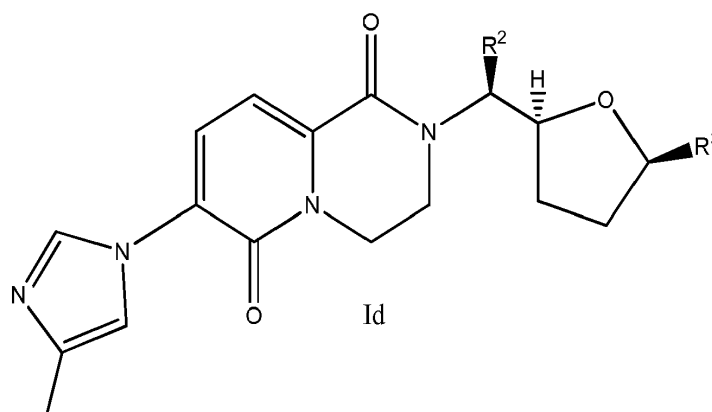
1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 X es un heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene 1-3 heteroátomos;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alquenilo C₂-C₆; en el que dicho alquilo, cicloalquilo o alquenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆;
- 10 A es un cicloalquilo C₃-C₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros; en el que dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₆;
- 15 R^{2a} y R^{2b} para cada aparición es independientemente hidrógeno, flúor, ciano, -CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, bicicloalquilo C₄-C₈, alquinilo C₂-C₆ o fenilo; en el que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, alquinilo o fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano, alquilo C₁-C₃ y flúor; o R^{2a} y R^{2b}, junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres de R⁸;
- 20 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -(C(R¹⁰)₂)_t-(cicloalquilo C₃-C₆), -(C(R¹⁰)₂)_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹⁰)₂)_t-(arilo C₆-C₁₀), -(C(R¹⁰)₂)_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; en el que dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco de R¹¹;
- 25 R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano y flúor; o R^{4a} y R^{4b}, junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano, flúor y alquilo C₁-C₆;
- 30 R^{5a} y R^{5b} para cada aparición son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃ o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano y flúor; o R^{5a} y R^{5b}, junto con el carbono al que estos están unidos, forman un cicloalquilo de 3 a 5 miembros, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CF₃, ciano, flúor y alquilo C₁-C₆;
- 35 R⁶, R⁷ y R⁸ son, cada uno, independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₆ u -OR⁹; con la condición de que R⁶ y R⁷ no puedan ser ambos -OH;
- 40 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o -CF₃; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en ciano y flúor;
- 45 cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, alquilo C₁-C₆ o -SF₅; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres flúor;
- cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -OR¹², alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -(C(R¹⁰)₂)_t-(cicloalquilo C₃-C₆), -(C(R¹⁰)₂)_t-(arilo C₆-C₁₀) o -(C(R¹⁰)₂)_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que dicho -Si(CH₃)₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y -CF₃;
- cada R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(C(R¹³)₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₆), -(C(R¹³)₂)_n-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R¹³)₂)_n-(arilo C₆-C₁₀) o -(C(R¹³)₂)_n-(heteroarilo de 5 a 10 miembros); en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a cinco de R¹⁴;
- cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halógeno, ciano, -CF₃

- u -OCF₃;
 R¹⁴ es independientemente hidrógeno, -CF₃, ciano, halógeno o alquilo C₁₋₆; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que están, cada uno, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -CF₃, ciano y flúor; y
 5 cada t o n es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2 o 3;
 cada z es un número entero seleccionado independientemente entre 1 o 2;
 cada y es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o piridilo; y R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 10 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es imidazolilo; y R¹ es metilo.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que z es 1; y R^{4a} y R^{4b} son, cada uno, independientemente hidrógeno o metilo.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5a}, R^{5b}, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que y es 0 o 1; y R^{2a} y R^{2b} son independientemente hidrógeno o metilo.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es dihidroisoxazolilo, tetrahidrofuranoilo o tetrahidropiraniilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es tetrahidrofuranoilo.
- 25 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es tetrahidropiraniilo.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -(C(R¹⁰)₂)_t-(arilo C₆₋₁₀) o -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; y t es 0 o 1.
- 30 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -(C(R¹⁰)₂)_t-(arilo C₆₋₁₀); t es 0; y dicho arilo es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R¹¹, en el que R¹¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CF₃, -SF₅, -OR¹², alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆; en el que dicho alquilo o dicho cicloalquilo está sustituido opcional e independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y -CF₃.
- 35 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -(C(R¹⁰)₂)_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) y dicho heteroarilo es tiofenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R¹¹, en el que R¹¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en flúor, cloro y -CF₃.
- 40 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; t es 0; y R¹² está seleccionado de entre fenilo, naftilo o dihidroindenilo; en el que dicho fenilo, naftilo o dihidroindenilo está sustituido opcional e independientemente con de uno a tres R¹⁴ que están seleccionados de entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CF₃ y alquilo C₁₋₃; en el que dicho alquilo puede estar sustituido independientemente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno y -CF₃.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 R^2 es hidrógeno o metilo; R^3 es $-(C(R^{10})_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) o $-(C(R^{10})_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{11} que están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCHF_2$; R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 o $-SF_5$; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres flúor; y t es 0 o 1.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que t es 0; y R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{11} .
- 10 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es tiofenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{11} .
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
- 15 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
- 20 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-(4-cloro-3,5-difluorofenil)tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
- 25 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
- 30 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-cloro-5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
- 35 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es 2-[(1*S*)-1-[(2*S*,5*R*)-5-[4-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]tetrahydrofurano-2-il]etil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,6-diona.
26. Un compuesto tal como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la neurodegeneración y trastornos psiquiátricos, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C.
- 40 27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.