

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 788**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2012 PCT/US2012/020734**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12096929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12734302 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2663565**

54 Título: **Compuestos heteroarilo y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.01.2011 US 201161431769 P

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

31.07.2017

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, JOHN, EMMERSON;
JONES, PHILIP y
HEWITT, MICHAEL, CHARLES**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 627 788 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroarilo y procedimientos de uso de los mismos

II CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Se proporcionan en el presente documento compuestos heteroarilo útiles para tratar diversos trastornos o enfermedades, tales como trastornos o enfermedades del sistema nervioso central y trastornos metabólicos. También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden los compuestos, y procedimientos de uso de los mismos.

III ANTECEDENTES

10 Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) afectan a un amplio rango de la población con diferente gravedad. Por ejemplo, la esquizofrenia es un trastorno psicopatológico de origen desconocido, que suele aparecer por primera vez en la edad adulta temprana y está marcado por características tales como síntomas psicóticos, progresión y desarrollo fásicos y deterioro del comportamiento social y la capacidad profesional. Los síntomas psicóticos característicos incluyen trastornos del contenido del pensamiento (por ejemplo, contenido múltiple, fragmentario, incoherente, implausible o simplemente delirante, o ideas de persecución) y de mentalidad (por ejemplo, pérdida de asociación, fuga de imaginación, incoherencia o incomprendibilidad), así como trastornos de perceptibilidad (por ejemplo, alucinaciones), emociones (por ejemplo, emociones superficiales o inadecuadas), autopercepciones, intenciones, impulsos y relaciones interhumanas y trastornos psicomotrices (por ejemplo, catatonía). Otros síntomas también se asocian con este trastorno. Véase, por ejemplo, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^a .Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

20 La esquizofrenia puede clasificarse en varios subgrupos. Por ejemplo, el tipo paranoico se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo. El tipo desorganizado, también llamado esquizofrenia hebefrénica, se caracteriza por la presencia tanto del trastorno del pensamiento como del aplanamiento afectivo. El tipo catatónico se caracteriza por alteraciones psicomotoras prominentes, incluyendo síntomas de estupor catatónico y flexibilidad cerosa. En el tipo indiferenciado, los síntomas psicóticos están presentes, pero los criterios para los tipos paranoico, desorganizado o catatónico no se han cumplido.

30 Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres grandes categorías, es decir, los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un exceso de experiencias normales, tales como alucinaciones, habla desorganizada y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente padece falta de experiencias normales, como la anhedonia, falta de motivación, incapacidad de experimentar placer, y la falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren al deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, tal como la falta de atención sostenida, deterioro de la memoria y déficit en la toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales son algo eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos, pero son menos eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos o cognitivos. Por ejemplo, los antipsicóticos típicos o atípicos actuales no abordan los síntomas cognitivos o negativos de la esquizofrenia y sólo tratan los síntomas positivos en aproximadamente el 40 % de los pacientes.

40 Los problemas cognitivos incluyen una disminución de las funciones cognitivas o cognitivas, por ejemplo, memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar déficits de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad para comprender, concentración deficiente, incapacidad para resolver problemas, mala memoria, dificultades para expresar pensamientos, dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y comportamiento o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes.

45 La agitación es un trastorno de conducta ya reconocido con una variedad de síntomas, incluyendo hostilidad, excitación extrema, control de impulso deficiente, tensión y falta de cooperación. La agitación es común en los ancianos y a menudo se asocia con demencia tales como las causadas por la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y la enfermedad de Huntington, y por enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, tales como un accidente cerebrovascular o demencia multiinfarto, que es causada por múltiples accidentes cerebrovasculares el cerebro. Un cinco por ciento estimado de las personas de 65 años de edad y mayores y hasta el 20 por ciento de los mayores de 80 años y están afectados por la demencia. De estos enfermos, casi la mitad muestran alteraciones de comportamiento, tales como agitación, vagabundeo y violentos estallidos. Las conductas agitadas también pueden manifestarse en ancianos cognitivamente intactos y en aquellos con trastornos psiquiátricos distintos de la demencia.

55 La demencia se caracteriza por varias alteraciones cognitivas incluyendo un déficit significativo de memoria, y puede ser independiente, o ser una característica subyacente de una diversidad de enfermedades, incluyendo pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple.

Por lo tanto, sigue existiendo una gran necesidad de tratamientos eficaces de diversos trastornos del SNC.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) son una súper familia de enzimas codificadas por veintidós genes, y se subdividen en once familias conocidas basadas en la estructura y la función. Las PDEs son enzimas modulares que tienen un dominio catalítico en la porción C-terminal de la proteína y elementos reguladores en la porción N-terminal. Las PDEs hidrolizan el enlace fosfodiéster de nucleótidos cíclicos, por ejemplo, adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y guanosina monofosfato cíclico (cGMP), convirtiéndolos en los monofosfatos correspondientes. CAMP y cGMP funcionan como segundos mensajeros intracelulares regulando una amplia gama de procesos intracelulares. Por ejemplo, en las neuronas, cAMP y cGMP activan cinasas dependientes de nucleótidos cíclicos y la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación aguda de la transmisión sináptica y en la diferenciación neuronal y la supervivencia. Por lo tanto, las PDE son reguladores importantes de una amplia diversidad de procesos fisiológicos. Las PDE se expresan diferencialmente a través del organismo y la señalización de nucleótidos cíclicos está altamente compartimentada dentro de células individuales. Por lo tanto, diferentes isoenzimas de PDE pueden servir a funciones fisiológicas distintas. Los compuestos que pueden inhibir selectivamente familias o isoenzimas de PDE pueden ofrecer beneficios terapéuticos adicionales, menos efectos secundarios, o ambos.

PDE-10 se informó por primera vez en 1999 (Soderling *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96, 7071-76; Loughney *et al.*, *Gene*, 1999, 234, 109-17; Fujishige *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 18438-45). La detección de homología reveló la PDE-10A de ratón como el primer miembro de la familia de enzimas PDE-10. La secuencia de PDE-10 humana es altamente homóloga tanto para las enzimas PDE-10 de rata como de ratón. La familia de enzimas PDE-10 tiene un menor grado de homología de secuencia en comparación con las familias de PDE previamente identificadas. La PDE-10 puede hidrolizar tanto cAMP ($K_m = 0,26 \mu\text{M}$) como cGMP ($K_m = 7,2 \mu\text{M}$), y tiene un $V_{\text{máx}}$ cinco veces mayor para cGMP que para cAMP.

La PDE-10A se expresa principalmente en el cerebro, también se encuentra en los testículos. El ARNm de y la proteína son abundantes en los tejidos cerebrales, y se detectan principalmente a niveles elevados en las neuronas espinosas medianas (MSN) del estriado, una distribución conservada entre especies de mamíferos. Las MSN estriadas proporcionan entrada al circuito de los ganglios basales, afectando la selección y ejecución de la acción, y suprimiendo las respuestas no deseadas a los estímulos sensoriales. La PDE-10A se ha convertido en una diana emergente para el desarrollo de nuevos antipsicóticos. Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE-10A aumentan los niveles de cAMP y cGMP en el tejido estriado y han demostrado eficacia frente a, no sólo los síntomas positivos, sino también negativos y cognitivos en modelos animales de esquizofrenia. La PDE-10A también es útil en el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como diabetes, obesidad y síndrome metabólico. En el documento US 2010/0016303, Ritzén et al. divulgan derivados de fenilimidazol y composiciones farmacéuticas de los mismos como inhibidores de enzimas PDE-10A.

La mención de cualquier referencia en esta Sección de la solicitud no debe interpretarse como una admisión de que tal referencia es la técnica anterior a la presente solicitud.

IV SUMARIO

Se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula (1), o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

A-L-B

(I),

en la que A, L y B se definen en otra parte en el presente documento. Los compuestos son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos, tales como trastornos del SNC y trastornos metabólicos.

También se proporcionan en el presente documento composiciones y formas de dosificación que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden comprender además uno o más principios activos adicionales.

También se proporcionan en el presente documento procedimientos para el tratamiento, prevención y/o la gestión de diversos trastornos, tales como un trastorno del SNC o un trastorno metabólico, por ejemplo, el tratamiento, prevención y/o mejora de uno o más síntomas de un trastorno, usando los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. En un modo de realización, los trastornos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, trastornos del estado de ánimo, trastornos de déficit de atención y enfermedades neurodegenerativas. En un modo de realización, los trastornos incluyen, pero sin limitación, trastorno neurológico, esquizofrenia, trastorno relacionado con esquizofrenia, trastorno del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, psicosis, enfermedad con un componente psicótico, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), desorden psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicoafectivo, agresión, delirio,

psicosis excitante, síndrome de Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica, psicosis NOS, convulsión, ataques, agitación, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la conducta, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia, demencia, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia, trastorno afectivo, trastorno afectivo estacional, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), vértigo, dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (RLS), esclerosis múltiple, trastorno del sueño, abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, cocaína), adicción, trastorno alimentario, autismo, obesidad, retención de peso o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada e hiperglucemia.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de la esquizofrenia o trastornos relacionados, incluyendo, pero sin limitarse a, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno esquizoide de la personalidad, y trastorno esquizotípico de la personalidad; una enfermedad que tiene un componente de psicosis, incluyendo, pero no limitado a, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico compartido, y trastorno psicótico inducido por sustancias; deterioro cognitivo, incluyendo pero no limitado a, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, y déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson; trastorno del estado de ánimo, incluyendo, pero no limitado a, trastorno bipolar; trastorno por déficit de atención, incluyendo pero no limitado a, trastorno hiperactivo de déficit de atención; enfermedad neurodegenerativa, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Huntington; o depresión, incluyendo, pero no limitado a, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar y depresión resistente al tratamiento. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno proporcionado en otra parte en el presente documento (por ejemplo, un trastorno del SNC o un trastorno metabólico), en un sujeto, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, roedores (por ejemplo, ratones y ratas), gatos, perros y primates no humanos, entre otros. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o mejora de uno o más síntomas asociados con un trastorno proporcionado en otra parte en el presente documento (por ejemplo, un trastorno del SNC o un trastorno metabólico), en un sujeto, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, roedores (por ejemplo, ratones y ratas), gatos, perros y primates no humanos, entre otros. En un modo de realización, el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto proporcionado en el presente documento con una enzima PDE. En un modo de realización, el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto proporcionado en el presente documento con una enzima PDE expresada en el sistema nervioso central. En un modo de realización, el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto proporcionado en el presente documento con PDE-10A. En un modo de realización, el procedimiento comprende poner en contacto una célula con un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización ejemplar, la célula es una célula cerebral, tal como, por ejemplo, una célula MSN, una célula neuronal o una célula glial.

V. DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica.

A. Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "una" y los artículos definidos "el" y "la" incluyen referentes tanto plurales como singulares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 1 a 15 (C₁₋₁₅), de 1 a 12 (C₁₋₁₂), de 1 a 10 (C₁₋₁₀) o de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se usan en el presente documento, los grupos alquilo lineales C₁₋₆ y ramificados C₃₋₆ también se denominan como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquilo está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunos modos de realización, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en un modo de realización, uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alqueno" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans" o, como alternativa, configuraciones "E" y "Z", como se aprecia por los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" incluye alqueno lineal y ramificado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀) o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. En ciertas realizaciones, el alqueno está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en un modo de realización, uno a cinco, triples enlaces carbono-carbono. El alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquino" también incluye tanto alquino lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquino es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀) o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Por ejemplo, alquino C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquino está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquino está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical cíclico o sistema de anillos, total o parcialmente saturado, puenteado y/o no puenteado, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En ciertos modos de realización, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada estable, que consiste en el número de átomos de carbono indicado y en uno o más, en un modo de realización, de uno a tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En un modo de realización, el o los heteroátomos O y N pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. En un modo de realización, el o los heteroátomos de S y Si se pueden colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo (por ejemplo, posición interior o terminal), incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂CH₂-NH-CH₃, -CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH = CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-O-CH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-O-CH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. En ciertas realizaciones, el heteroalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxilo" o "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno o más, en un modo de realización, uno a tres, átomos de O, en el que al menos un átomo de O está en la posición donde el grupo alcoxilo o alcoxi está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero sin limitación, -O-CH₃, -O-CF₃, -O-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₃, -O-CH-(CH₃)₂, y -O-CH₂-CH₂-O-CH₃. En un modo de realización, el alcoxilo está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el alcoxilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aminoalquilo" o "alquilamino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable, o cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno o más, en un modo de realización, uno a tres, átomos de N, en el que al menos un átomo de N está en la posición donde el grupo aminoalquilo o alquilamino está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen, pero sin limitación, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -NH-CH₂-CH₃, -N(CH₃)-CH₂-CH₃, -NH-CH-(CH₃)₂, y -NH-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂. En un modo de realización, el

aminoalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en otra parte en el presente documento. En algunas realizaciones, el aminoalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un radical o sistema de anillo monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20, de 6 a 15 o de 6 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. En ciertas realizaciones, arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclico, tricíclico o tetracíclico, donde uno de los anillos es aromático y el otro o los otros anillos pueden ser saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede ser un sistema de anillo bicíclico, tricíclico o tetracíclico, donde al menos uno de los anillos es aromático y uno o más de los anillos están saturados o parcialmente insaturados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En ciertas realizaciones, el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. Un ejemplo de aralquilo incluye, pero no se limita a, bencilo. En ciertas realizaciones, tanto alquilo como arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con heteroarilo. En ciertas realizaciones, tanto alquilo como heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un radical o sistema de anillo monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. En un modo de realización, cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o uno a cuatro átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, heteroarilo también se refiere a anillos bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, donde uno de los anillos es aromático que tienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, y el o los otros anillos pueden estar saturados, parcialmente insaturados, o ser aromáticos y pueden ser carbocíclicos o contener uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un radical o sistema de anillo monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo no aromático que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocicloalquilo tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heterociclilo o heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo fusionado o puenteado, y en el que los átomos de nitrógeno o de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, los átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo, y algunos anillos pueden estar parcial o totalmente saturados o aromáticos. El heterocicloalquilo o heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en un heteroátomo o un átomo de carbono que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditanilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo, y 1,3,5-tritanilo. En ciertas realizaciones, cuando el anillo heterociclilo o

heterocicloalquilo contiene uno o más O, el heterociclilo o heterocicloalquilo puede también denominarse "cicloalcoxilo". En ciertas realizaciones, el heterociclilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en otra parte en el presente documento.

5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hidrógeno" incluye protón (^1H), deuterio (^2H), tritio (^3H), y/o mezclas de los mismos. En un compuesto descrito en el presente documento, una o más posiciones ocupadas por hidrógeno pueden estar enriquecidas con deuterio y/o tritio. Dichos análogos enriquecidos isotópicamente pueden prepararse a partir de material de partida marcado isotópicamente adecuado obtenido a partir de una fuente comercial o prepararse usando procedimientos bibliográficos conocidos.

15 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "opcionalmente sustituido" pretende indicar que un grupo, tal como un alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, aminoalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre, por ejemplo, (a) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en un modo de realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^1 ; y (b) halo, ciano ($-\text{CN}$), nitro ($-\text{NO}_2$), oxo ($=\text{O}$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, en los que cada R^a , R^b , R^c , y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en un modo de realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^1 ; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en un modo de realización, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^1 . Como se usa en el presente documento, todos los grupos que pueden estar sustituidos están "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique lo contrario.

20 En un modo de realización, cada Q^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en (a) ciano, halo, oxo y nitro; y (b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo y heterociclilo; y (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, en los que cada R^e , R^f , R^g , y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

35 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos; o a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. En un modo de realización, los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, alginico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenesulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y *p*-toluenosulfónico.

40 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento o a una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

50 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" incluye todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enriquecidos enantioméricamente/estereoméricamente proporcionados en el presente documento.

55 Como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso del otro estereoisómero del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de

aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enriquecido estereoméricamente" se refiere a una composición que comprende más de aproximadamente el 55 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 60 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 70 % en peso o más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente puro" se refiere a una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma similar, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una recopilación de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico no menos de aproximadamente el 50 %, no menos de aproximadamente el 70 %, no menos de aproximadamente el 80 %, no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 91 %, no menos de aproximadamente el 92 %, no menos de aproximadamente el 93 %, no menos de aproximadamente el 94 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 96 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 %, no menos de aproximadamente el 99,5 % o no menos de aproximadamente el 99,8 %. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente el 95 % o más del enantiómero deseado y aproximadamente el 5 % o menos del enantiómero menos preferido en base al peso total del racemato en cuestión.

En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Se usan (+) y (-) para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada gira por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada hacia la izquierda o en sentido antihorario. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada hacia la derecha o en sentido horario. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" se refiere a un error aceptable para un valor particular según se determina por un experto en la técnica, que depende, en parte, de cómo se mide o se determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro del 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,05 % de un valor o intervalo dado.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un disolvente o un material de encapsulación. En un modo de realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2ª Edición, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "principio activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, en solitario o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Como se usa en el presente documento, "principio activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "fármaco" y "agente terapéutico" se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir, administrar o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y

"tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro agente activo adicional, después de la aparición de los síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas de los mismos. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedad o trastornos proporcionados en el presente documento. Los términos incluyen la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertos modos de realización. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con la expresión "tratamiento profiláctico".

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" se refieren a prevenir o retardar el avance, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan lugar a una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "gestión" incluye el tratamiento de un paciente que ha padecido la enfermedad particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la "mejora" de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución, permanente o temporal, duradera o transitoria, que se pueda atribuir o asociar a la administración de la composición.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos, ratas, ratones y similares. En modos de realización específicos, el sujeto o sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "trastorno neurológico" se refiere a cualquier condición del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. La expresión "trastorno neurológico" incluye, pero sin limitación, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia y ansiedades, tales como trastorno de ansiedad general) y trastornos afectivos (por ejemplo, depresión y trastorno por déficit de atención). Los trastornos neurológicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, MLS (ataxia cerebelosa), enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia multiinfarto, depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, distimia y trastorno depresivo bipolar), demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés posttraumático y similares. "Trastorno neurológico" también incluye cualquier afección asociada con el trastorno. Por ejemplo, un procedimiento para tratar un trastorno neurodegenerativo incluye procedimientos para tratar la pérdida de memoria y/o la pérdida de conocimiento asociada con un trastorno neurodegenerativo. Un procedimiento ejemplar también incluirá tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos y expresiones "psicosis", "esquizofrenia", "trastorno obsesivo-compulsivo", "abuso de sustancias", "ansiedad", "trastornos

alimentarios", "migraña" y otros trastornos del SNC descritos en otra parte el presente documento se usan en el presente documento de una manera consistente con sus significados aceptados en la técnica. Véase, por ejemplo, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "trastorno afectivo" incluye depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, afecciones bipolares y maníacos, y similares. Las expresiones "trastorno por déficit de atención (ADD) y "trastorno por déficit de atención con hiperactividad" (ADHD), o trastorno por déficit de atención/hiperactividad (AD/HD), se usan en el presente documento de acuerdo con los significados aceptados como se encuentra en *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

10 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique otra cosa, el término "depresión" incluye todas las formas de depresión incluyendo, pero sin limitación, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (SAD), distimia y depresión resistente al tratamiento. "Trastorno depresivo mayor" se usa en el presente documento de forma intercambiable con "depresión unipolar" y "depresión mayor". La "depresión" también puede incluir cualquier condición comúnmente asociada con la depresión, como todas las formas de fatiga
15 (por ejemplo, síndrome de fatiga crónica) y déficits cognitivos.

Como se usa en el presente documento, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable. El término "dolor", como se usa en el presente documento, se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta nerviosa, por ejemplo, dolor somático (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y dolor neuropático
20 (respuesta anormal de una ruta sensorial dañada o alterada, a menudo sin entrada nociva clara); dolor que se categoriza temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; dolor que se categoriza en términos de su gravedad, por ejemplo, leve, moderado o grave; y el dolor que es un síntoma o un resultado de una patología o síndrome, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor por SIDA, artropatía, migraña, neuralgia del trigémino, isquemia cardíaca y dolor neuropático periférico diabético (véase, por ejemplo, (véase, por ejemplo,
25 Harrison's Principles of Internal Medicine, págs. 93-98 (Wilson *et al.*, eds., 12ª ed. 1991); Williams *et al.*, *J. of Med. Chem.* 42: 1481-1485 (1999), "Dolor" también pretende incluir dolor de etiología mixta, dolor de mecanismo dual, alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia e hiperalgesia. Además, el término "dolor" incluye dolor resultante de disfunción del sistema nervioso: estados de dolor orgánico que comparten características clínicas del dolor neuropático y posibles mecanismos fisiopatológicos comunes, pero no son iniciados por una lesión
30 identificable en ninguna parte del sistema nervioso.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "fibromialgia" se refiere a una afección crónica caracterizada por dolor muscular, articular o óseo difuso o específico, junto con fatiga y una gama de otros síntomas. Anteriormente, la fibromialgia era conocida por otros nombres tales como fibrositis, síndrome de dolor muscular crónico, reumatismo psicogénico y mialgias por tensión.

35 Como se usa en el presente documento, y a no ser que se especifique lo contrario, los términos "sobrepeso" y "obesos" se refieren a personas adultas mayores de 18 años que tienen un peso corporal superior al ideal (por ejemplo, superior a la grasa corporal ideal) que puede medirse por el índice de masa corporal (IMC), que generalmente se correlaciona con la grasa corporal total y el riesgo relativo de padecer muerte prematura o incapacidad debido a enfermedades como consecuencia de la condición de sobrepeso u obesidad. El IMC se
40 calcula por el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2) o como alternativa, por el peso en libras, multiplicado por 703, dividido por la altura en pulgadas al cuadrado ($\text{lb} \times 703/\text{in}^2$). Los individuos con sobrepeso típicamente tienen un IMC de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 29, mientras que los individuos obesos típicamente tienen un IMC de aproximadamente 30 o más (véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and
45 Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, D.C., U.S. Department of Health and Human Services, publicación del n.º 98-4083, 1998). Otros medios para indicar el exceso de peso corporal, el exceso de grasa corporal y la obesidad incluyen la medición directa de la grasa corporal y/o mediciones de la relación cintura-cadera.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "síndrome metabólico" se utiliza de acuerdo con su significado habitual en la técnica. La Asociación Americana del Corazón caracteriza el síndrome metabólico por al menos tres o más de los siguientes síntomas: 1) circunferencia elevada de la cintura [>102 cm (40 pulgadas) en hombres; >88 cm (35 pulgadas) en mujeres]; 2) triglicéridos elevados [≥ 150 mg/dl ($> 1,695$ mmol/l) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados]; 3) reducción del colesterol HDL [<40 mg/dl (1,036 mmol/l) en hombres; <50 mg/dl (1,295 mmol/l) en mujeres; o tratamiento farmacológico para HDL-C
50 reducido]; 4) presión arterial elevada [$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión]; y 5) glucosa en ayunas elevada [≥ 110 mg/dl o tratamiento farmacológico para la glucosa elevada]. Según la Organización Mundial de la Salud, el síndrome metabólico incluye individuos que padecen diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, o resistencia a la insulina más dos o más de los siguientes síntomas: 1) presión arterial alta [$\geq 160/90$ mmHg]; 2) hiperlipidemia [concentración de triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1,695 mmol/l) y/o colesterol HDL <35 mg/dl (0,9 mmol/l) en hombres y <39 mg/dl (1,0 mmol/l) en mujeres]; 3) obesidad central [relación cintura-cadera de $>0,90$ para los hombres y $>0,85$ para las mujeres y/o $\text{IMC} >30$ kg/m^2]; y 4)
60

microalbuminuria [tasa de excreción urinaria de albúmina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ o una relación de albúmina/creatinina ≥ 20 mg/kg).

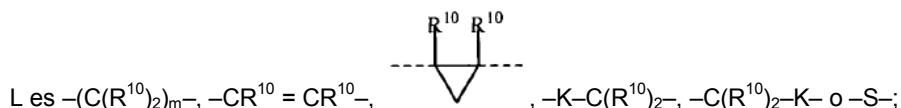
B. Compuestos

5 En un modo de realización, se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula (I):



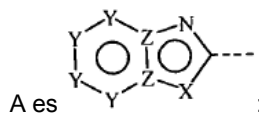
(I),

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



10 K es $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

m es 2 o 3;

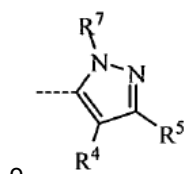
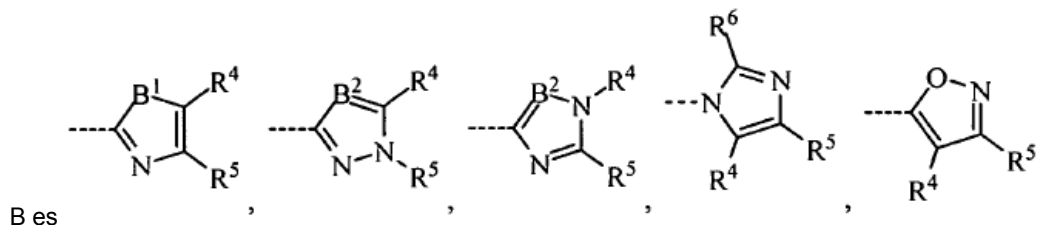


X es (i) CR^1 o N; o (ii) O o NR^2 ;

cada Y es independientemente N o CR^3 ;

15 cada Z es independientemente N o C;

con la condición de que A contenga 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo;



B^1 es O, S o NR^8 ;

20 B^2 es CR^9 o N;

R^1 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, alqueno, alcoxilo, aminoalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo;

25 cada R^3 es independientemente (i) hidrógeno, halo, ciano, alquilo, alqueno, alcoxilo, aminoalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo; o (ii) dos apariciones adyacentes de R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo;

R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o multicíclico;

R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, alqueno, alcoxilo, aminoalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tior, sulfinilo o sulfonilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo, alqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo;

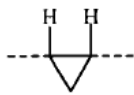
R⁸ es hidrógeno, alquilo, alqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo;

5 R⁹ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, alqueno, alcoxilo, aminoalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tior, sulfinilo o sulfonilo;

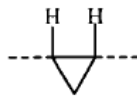
cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halo o alquilo; y

cada R¹¹ es hidrógeno o alquilo.

10 En un modo de realización, L es $-(C(R^{10})_2)_m-$ o $-CR^{10} = CR^{10}-$. En un modo de realización, cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o metilo. En un modo de realización, R¹⁰ es hidrógeno. En un modo de realización, al menos un R¹⁰ es metilo. En un modo de realización, al menos dos casos de R¹⁰ son metilo. En un modo de realización, al menos un R¹⁰ es metilo y el uno o más R¹⁰ es/son hidrógeno. En un modo de realización, L es $-(CH_2)_m-$. En un modo de realización, L es $-CH = CH-$. En un modo de realización, L es $-CH_2-CH_2-$, $-CH(Me)-CH_2-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH = CH-$. En un modo de realización, L es $-CH_2-CH_2-$, $-CH(Me)-CH_2-$ o $-CH_2-CH(Me)-$. En un modo de realización, L es $-CH(Me)-CH_2-$ o $-CH_2-CH(Me)-$. En un modo de realización, L es $-CH_2-CH_2-$. En un modo de realización, L es $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En modos de realización específicos, m es 2. En realizaciones específicas, m es 3.



En un modo de realización, L es (es decir, un enlazador de ciclopropileno). En un modo de realización, L es *trans*-ciclopropileno. En un modo de realización, L es *cis*-ciclopropileno.

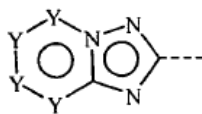


20 En un modo de realización, L es $-(C(R^{10})_2)_m-$ o

En un modo de realización, L es $-NR^{11}-C(R^{10})_2-$, $-O-C(R^{10})_2-$, $-S-C(R^{10})_2-$, $-C(R^{10})_2-NR^{11}-$, $-C(R^{10})_2-O-$, $-C(R^{10})_2-S-$ o $-S-$. En un modo de realización, cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente hidrógeno o metilo. En un modo de realización, L es $-NR^{11}-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-NR^{11}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$ o $-S-$. En un modo de realización, cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o metilo.

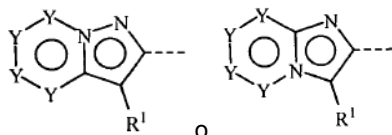
25 En un modo de realización, A contiene de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 3, de 2 a 4 o de 3 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, A contiene un átomo de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, A contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, A contiene tres átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, A contiene cuatro átomos de nitrógeno en el anillo.

En un modo de realización, A es:



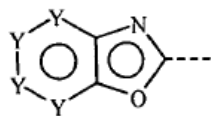
30 en la que Y se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:



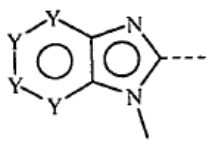
35 en las que Y y R¹ se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, R¹ es H, halo, ciano, metilo o CF₃.

En un modo de realización, A es:



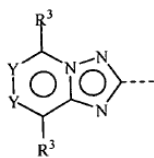
en la que Y se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:



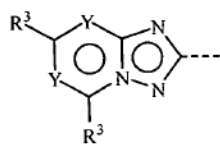
5 en la que Y se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:



en la que R³ e Y se definen en otra parte en el presente documento.

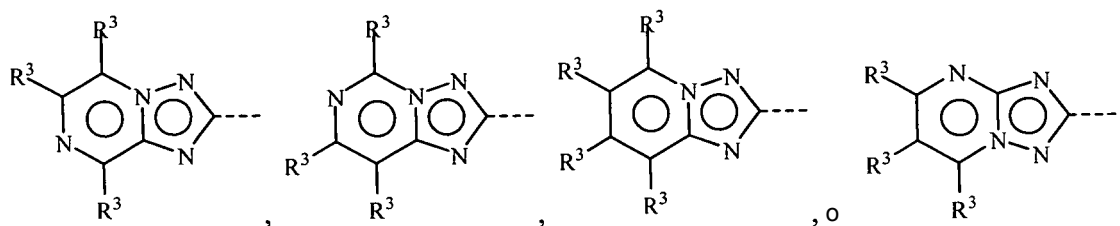
En un modo de realización, A es:



10

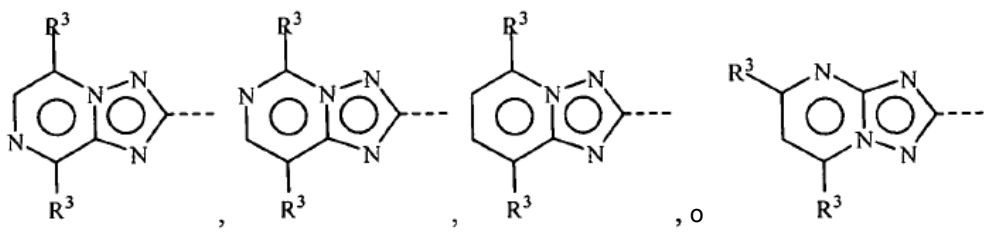
en la que R³ e Y se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:



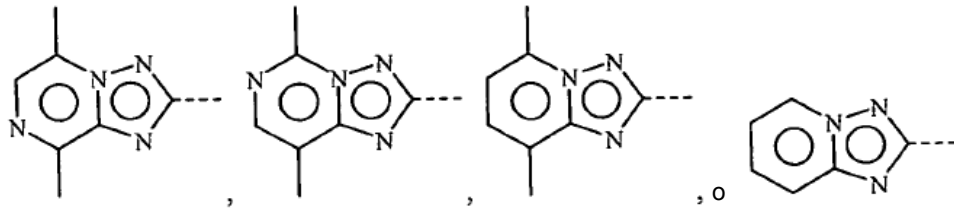
en la que R³ se define en otra parte en el presente documento.

15 En un modo de realización, A es:

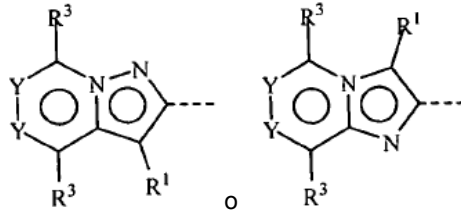


en la que R³ se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:

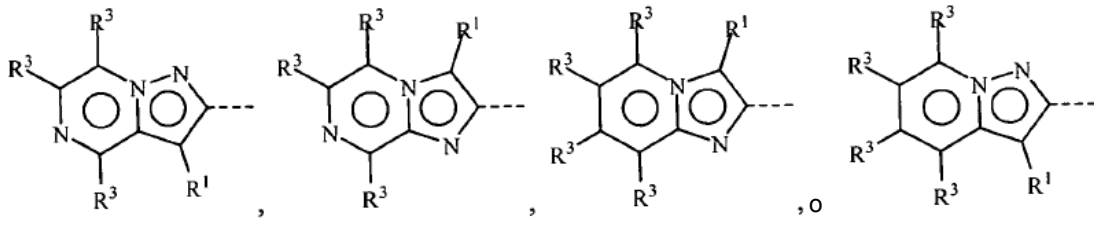


En un modo de realización, A es:



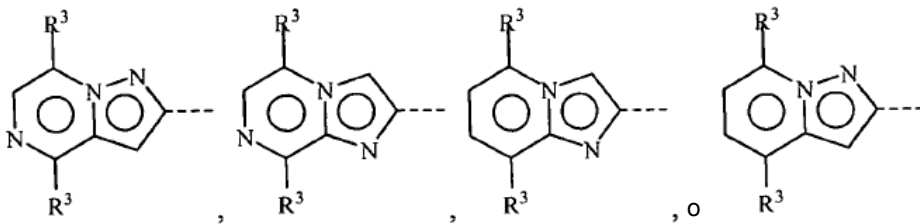
5 en la que R¹, R³ e Y se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, R¹ es H, halo, ciano, metilo o CF₃.

En un modo de realización, A es:



en la que R¹ y R³ se definen en otra parte en el presente documento.

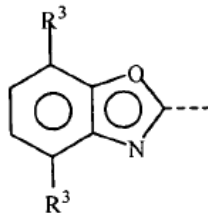
En un modo de realización, A es:



10

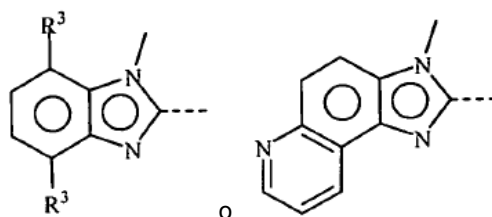
en la que R³ se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, A es:



en la que R³ se define en otra parte en el presente documento.

15 En un modo de realización, A es:



en la que R^3 se define en otra parte en el presente documento.

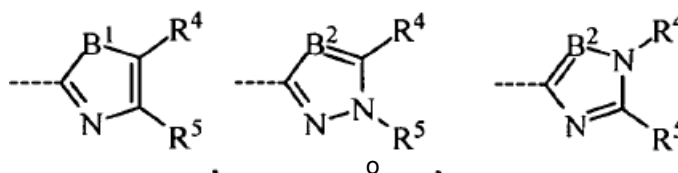
En un modo de realización, A está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes. En un modo de realización, hasta tres casos de R^3 sustituyendo A no son hidrógeno.

- 5 En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), arilo o heteroarilo. En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6). En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, F, Cl, o Br), ciano, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, CF_3 o OCF_3 . En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, ciano, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, CF_3 o OCF_3 . En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, metilo, etilo o CF_3 . En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, Cl, metilo o CF_3 . En un modo de realización, dos casos adyacentes de R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo a heteroarilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, benceno o piridina opcionalmente sustituidos).
- 10
- 15 En un modo de realización, X es CR^1 o N. En un modo de realización, X es O, S o NR^2 . En un modo de realización, X es O o NR^2 . En un modo de realización, R^1 es hidrógeno o metilo. En un modo de realización, R^2 es hidrógeno o metilo.

En un modo de realización, Y es N. En un modo de realización, Y es CR^3 . En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cloro o CF_3 . En un modo de realización, cada R^3 es independientemente hidrógeno o metilo. Un caso de aparición Y puede ser igual o diferente de otra aparición de Y.

20

En un modo de realización, Z es N. En un modo de realización, Z es C. Un caso de Z puede ser igual o diferente de otro caso de Z. En un modo de realización, uno de los dos casos de Z es C, y el otro es N. En un modo de realización, uno de los dos casos de Z es N. En un modo de realización, al menos uno de los dos casos de Z es N. En un modo de realización, ambos casos de Z son C.



- 25 En un modo de realización, B es , , , en la que B^1 , B^2 , R^4 , y R^5 se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, R^4 y R^5 juntos forman un anillo monocíclico y B es un sistema de anillo bicíclico. En un modo de realización, R^4 y R^5 juntos forman un anillo multicíclico y B es un sistema de anillo tricíclico.

En un modo de realización, B^1 es NR^8 y B^2 es CR^9 o N.

- 30 En un modo de realización, B^1 es NH o NCH_3 . En un modo de realización, B^2 es CH o N.

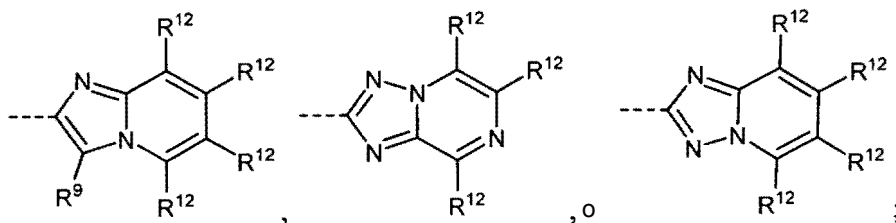
En un modo de realización, B es un anillo bicíclico. En un modo de realización, B es un anillo tricíclico. En un modo de realización, B contiene de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 2 a 6, de 2 a 5, de 2 a 4, de 2 a 3, de 3 a 4 o de 3 a 5 átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene un átomo de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene tres átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene cuatro átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene cinco átomos de nitrógeno en el anillo. En un modo de realización, B contiene seis átomos de nitrógeno en el anillo.

35

En un modo de realización, B está opcionalmente sustituido con hasta uno, hasta dos, hasta tres, hasta cuatro, hasta cinco o hasta seis sustituyentes. En un modo de realización, B está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o metilo.

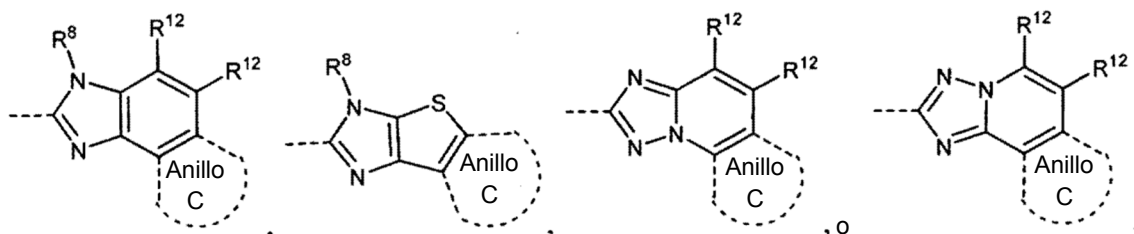
40

En un modo de realización, B es un sistema de anillo bicíclico. En un modo de realización, B es:



5 en la que R^9 se define en otra parte en el presente documento; y cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, = O, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que cada R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R^{13} y R^{14} están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

En un modo de realización, B es un sistema de anillo tricíclico. En un modo de realización, B es:



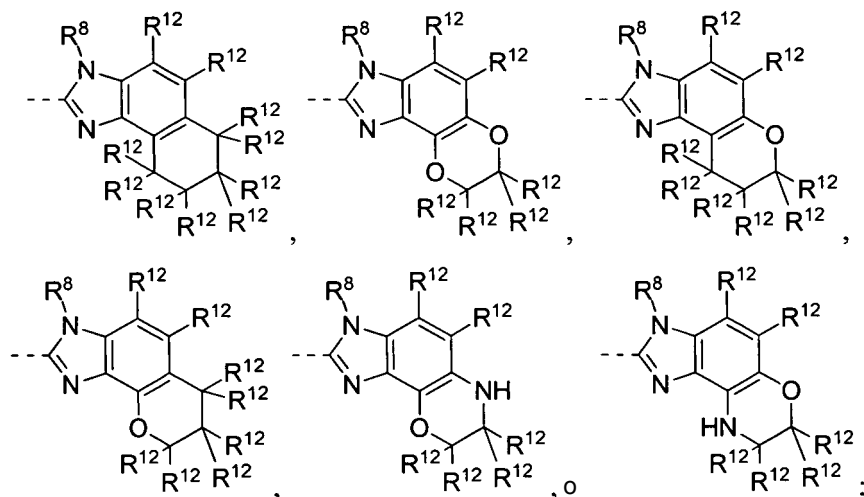
10 en la que R^8 se define en otra parte en el presente documento; cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, = O, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que cada R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R^{13} y R^{14} están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros; y el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros. En un modo de realización, el Anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un anillo de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol o isotiazol opcionalmente sustituido). En otro modo de realización, el Anillo C es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, un ciclohexano opcionalmente sustituido o anillo de dihidrofurano). En algunos modos de realización, el anillo heterocíclico contiene uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En otro modo de realización, el Anillo C es un anillo arilo de 6 miembros (por ejemplo, un anillo bencénico opcionalmente sustituido). En un modo de realización, el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , en el que R^{12} se define en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, R^8 es hidrógeno o metilo. En modos de realización específicos, R^{12} es hidrógeno.

15

20

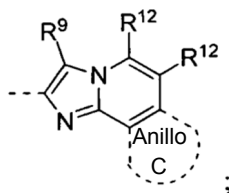
25

En un modo de realización, B es:



en la que R⁸ y R¹² se definen en otra parte en el presente documento;

En un modo de realización, B es:

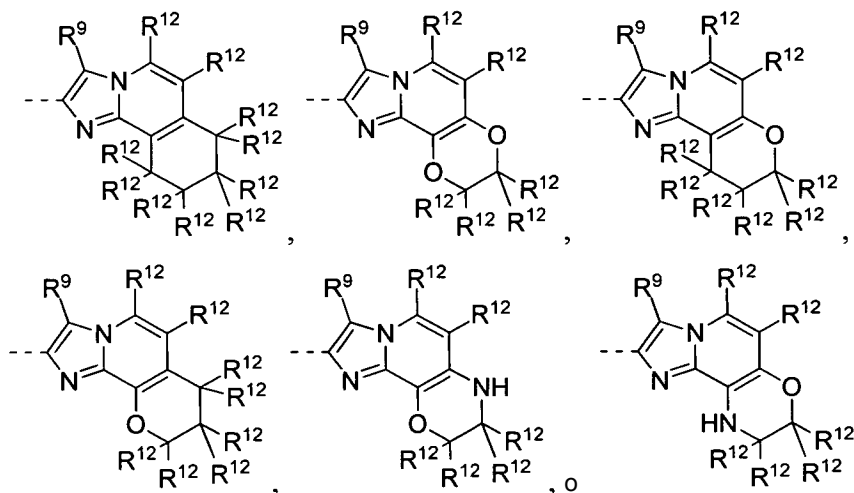


5 en la que R⁹ se define en otra parte en el presente documento; cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, = O, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -SR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que cada R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R¹³ y R¹⁴ están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros; y el

10 Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros. En un modo de realización, el Anillo C es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, un anillo de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol o isotiazol opcionalmente sustituido). En otro modo de realización, el Anillo C es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, un ciclohexano opcionalmente sustituido o anillo de dihidrofurano). En algunas

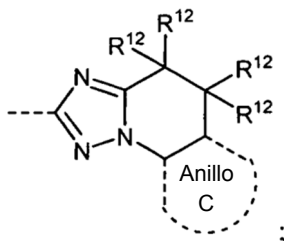
15 realizaciones, el anillo heterocíclico contiene uno a dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En otro modo de realización, el Anillo C es un anillo arilo de 6 miembros (por ejemplo, un anillo bencénico opcionalmente sustituido). En un modo de realización, el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o más R¹², en el que R¹² se define en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, R⁹ es hidrógeno o metilo. En modos de realización específicos, R¹² es hidrógeno.

20 En un modo de realización, B es:



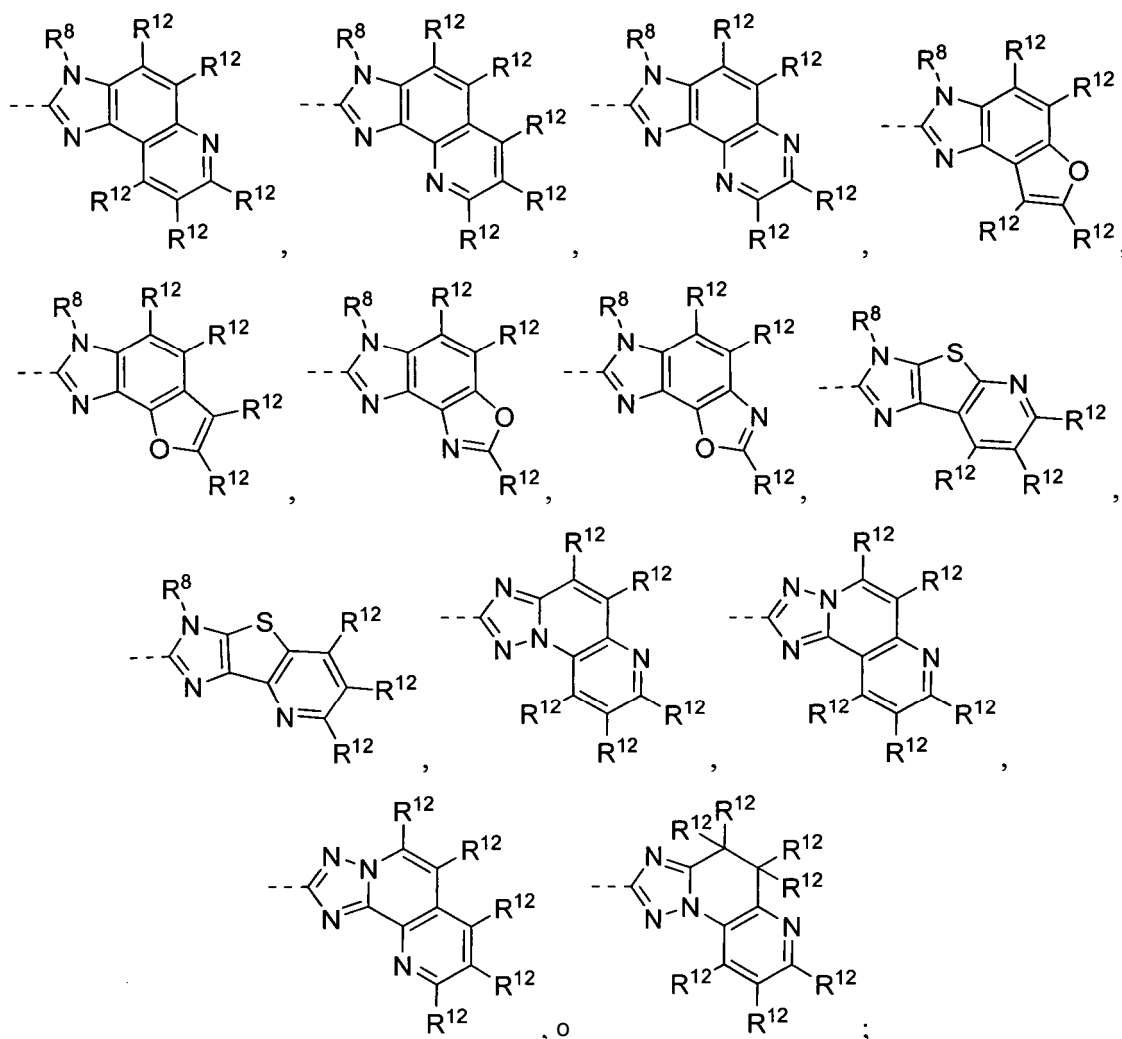
en la que R⁹ y R¹² se definen en otra parte en el presente documento;

En un modo de realización, B es:



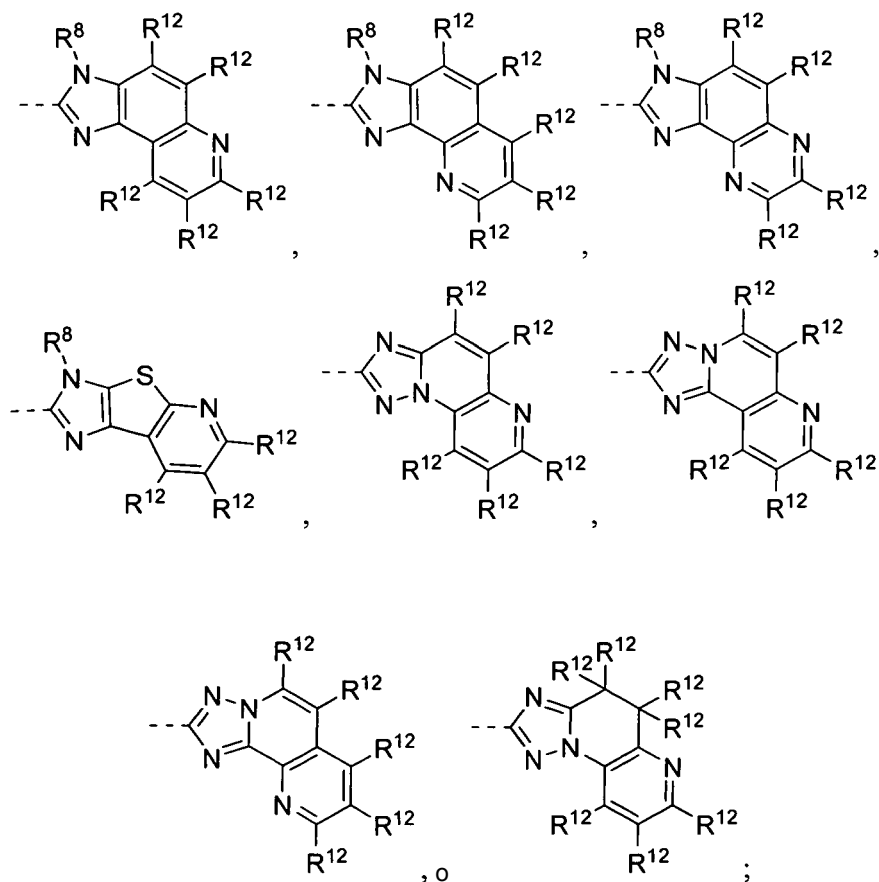
5 en la que cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, = O, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que cada R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R^{13} y R^{14} están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros; y el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros. En un modo de realización, el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , en el que R^{12} se define en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, B es:



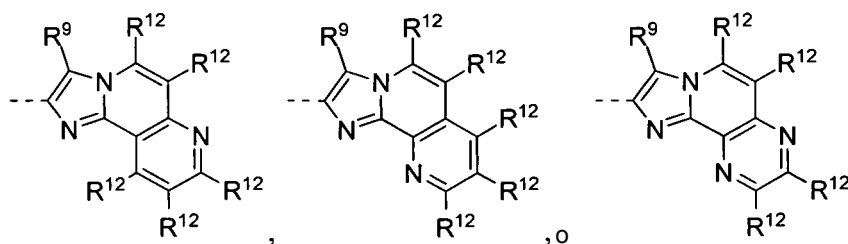
en la que R^8 y R^{12} se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, B es:



en la que R^8 y R^{12} se definen en otra parte en el presente documento.

5 En un modo de realización, B es:



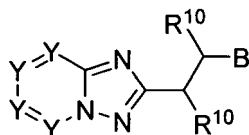
en la que R^9 y R^{12} se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, cada R^8 y R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o alcoxilo. En un modo de realización, cada R^8 y R^{12} es independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, F o Cl), ciano, alquilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o CF_3) o alcoxilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metoxilo o OCF_3). En un modo de realización, cada R^8 y R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo. En un modo de realización, R^8 es hidrógeno o alquilo. En un modo de realización, cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o alcoxilo (por ejemplo, $-OR^{13}$). En un modo de realización, R^8 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o etilo). En un modo de realización, cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, F o Cl), ciano, alquilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o CF_3) o alcoxilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metoxilo o OCF_3). En un modo de realización, R^8 es hidrógeno o metilo. En un modo de realización, cada R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo. En un modo de realización, cada R^9 y R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo o alcoxilo. En un modo de realización, cada R^9 y R^{12} es independientemente hidrógeno, halo (por ejemplo, F o Cl), ciano, alquilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metilo o CF_3) o alcoxilo (C_1 - C_4) (por ejemplo, metoxilo o OCF_3). En un modo de realización, cada R^9 y R^{12} es independientemente hidrógeno o metilo.

En un modo de realización, dos casos de R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, incluyendo, pero sin limitación, un fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros. En un

5 modo de realización, dos casos adyacentes de R³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo, incluyendo, pero sin limitación, un fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente sustituido. En un modo de realización, R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo, incluyendo, pero sin limitación, un fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

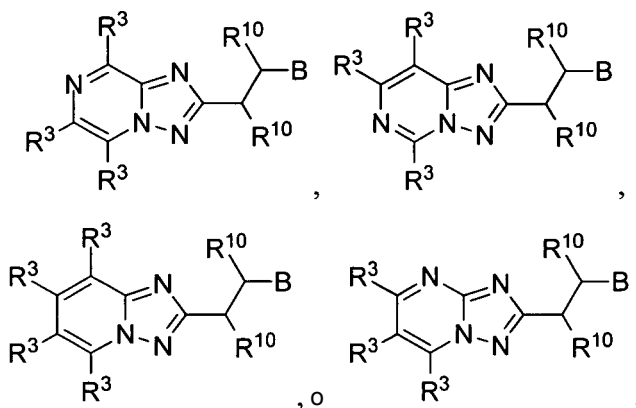
En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (I):



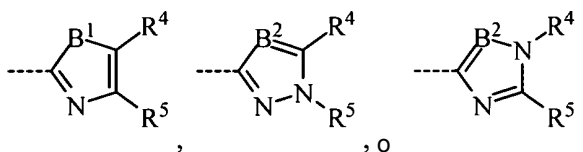
(II-A),

10 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la fórmula:

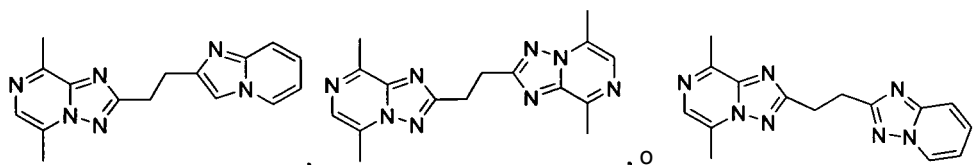


15 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

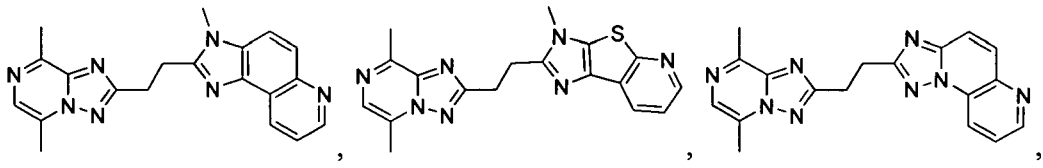


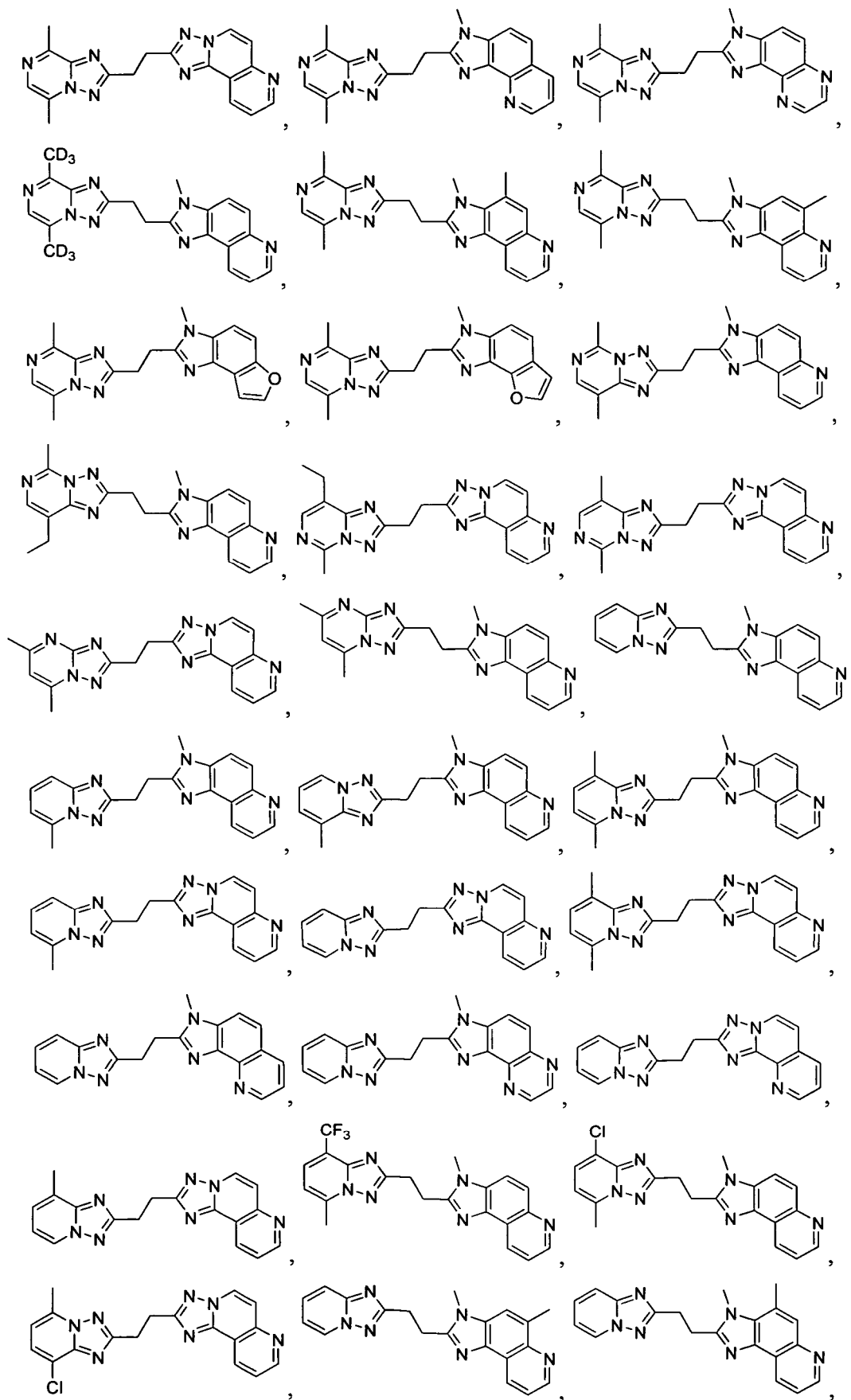
20 En un modo de realización, B es en la que B¹, B², R⁴ y R⁵ se definen en otra parte en el presente documento.

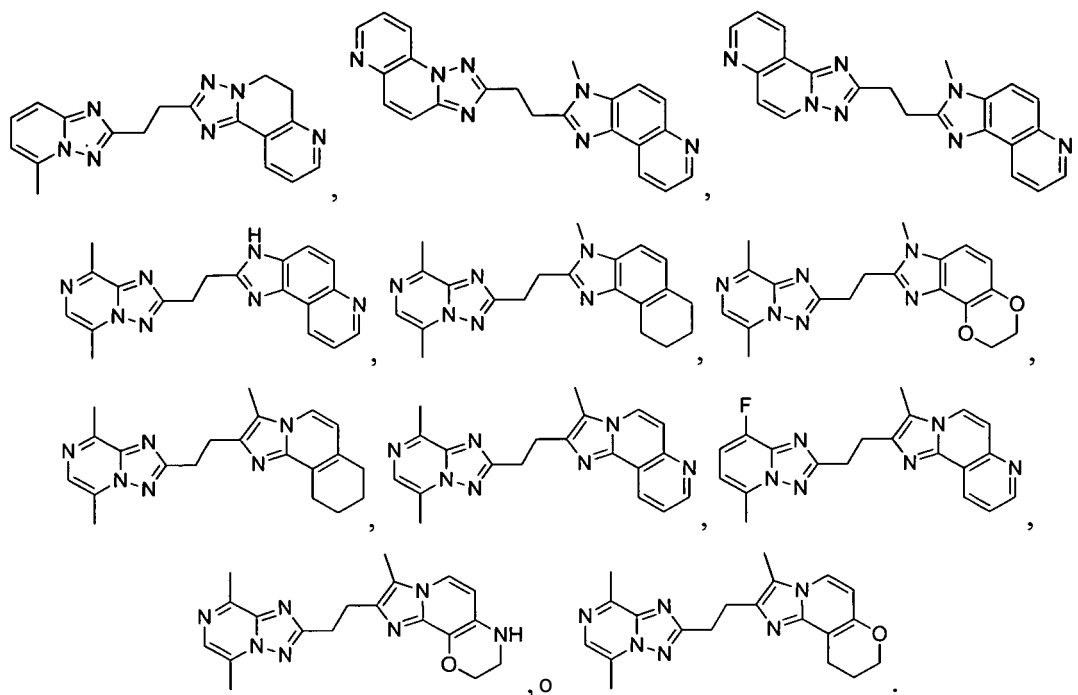
En un modo de realización, B es un sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:



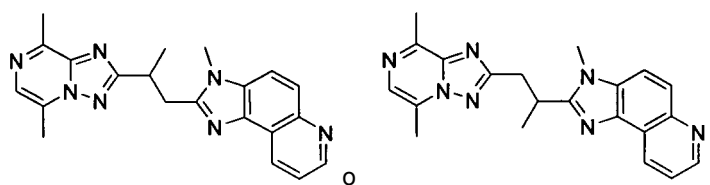
En un modo de realización, B es un sistema de anillo tricíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:



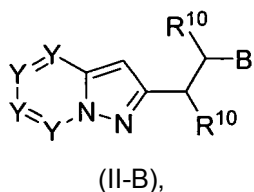




En un modo de realización, cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o metilo. En un modo de realización, al menos un R¹⁰ es metilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

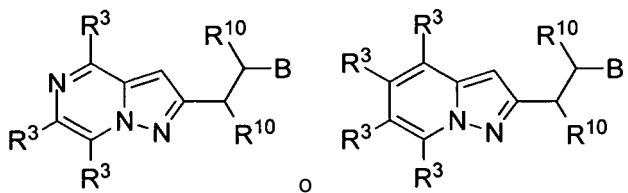


5 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II-B):



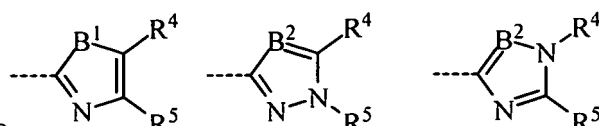
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la fórmula:



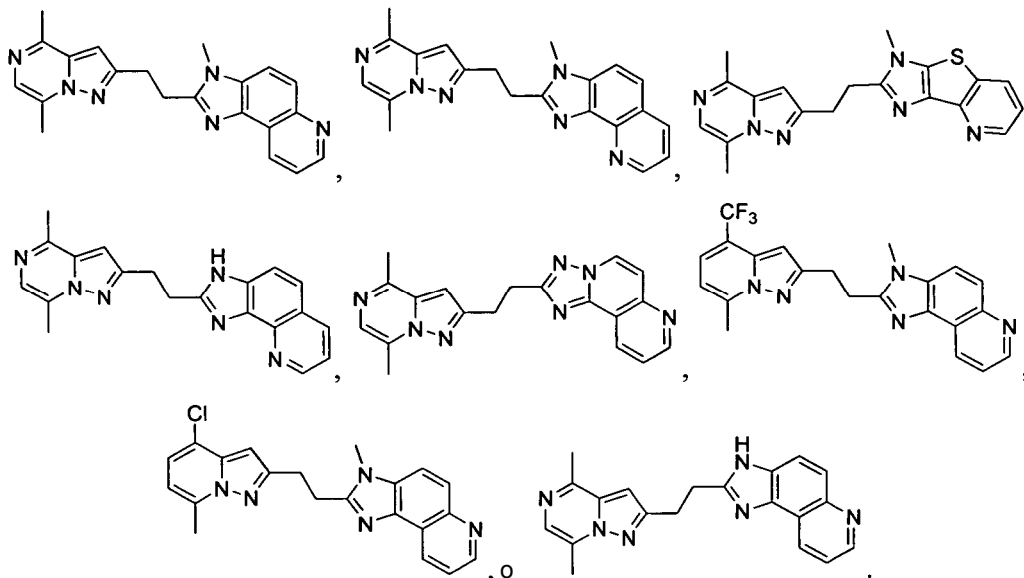
10

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

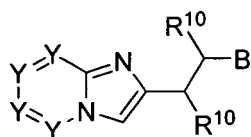


En un modo de realización, B es

en la que B¹, B², R⁴ y R⁵ se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, B es un sistema de anillo tricíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:



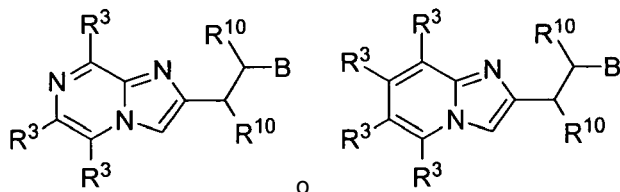
En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II-C):



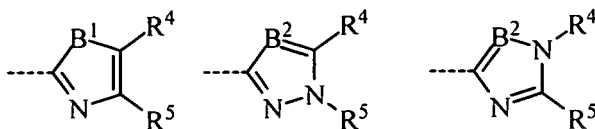
(II-C),

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la fórmula:



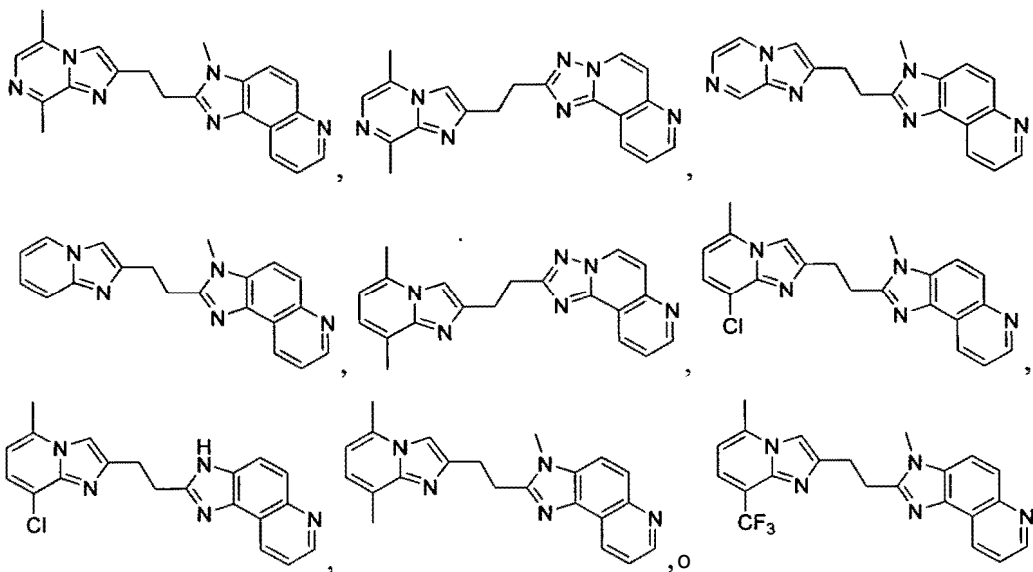
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno o metilo.



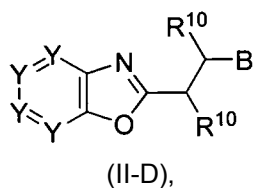
En un modo de realización, B es

en la que B¹, B², R⁴ y R⁵ se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, B es un

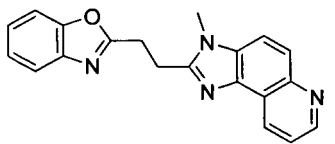
sistema de anillo tricíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:



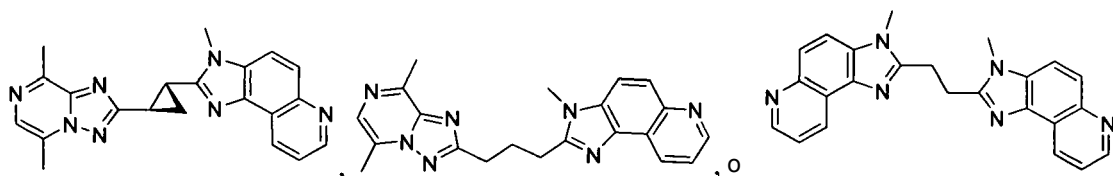
En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II-D):



- 5 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, B es un sistema de anillo tricíclico. Un ejemplo incluye, pero no se limita a:

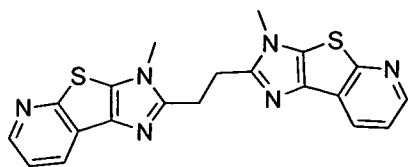


- 10 En otros modos de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (I), en la que el compuesto es:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros modos de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la estructura:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un modo de realización, R^1 es (i) hidrógeno, halo o ciano; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , en el que R^{12} se define en el presente documento.

En un modo de realización, R^2 es (i) hidrógeno; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} , en el que R^{12} se define en el presente documento.

10 En un modo de realización, cada R^3 es independientemente (i) hidrógeno, halo o ciano; (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; o (iii) dos casos adyacentes de R^3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

15 En un modo de realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico o multicíclico arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en la que R^{12} se define en el presente documento.

20 En un modo de realización, R^6 es (i) hidrógeno, halo o ciano; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

En un modo de realización, R^7 es (i) hidrógeno; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

25 En un modo de realización, R^8 es (i) hidrógeno; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

30 En un modo de realización, R^9 es (i) hidrógeno, halo o ciano; o (ii) alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), heteroalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido, carbonilo, tiol, sulfinilo o sulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

En un modo de realización, cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halo o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

35 En un modo de realización, cada R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; en el que R^{12} se define en el presente documento.

40 En un modo de realización, cada R^{12} es independientemente (i) hidrógeno, halógeno, ciano, = O, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$; o (ii) alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , heteroalquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , aralquilo (C_7-C_{12}) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , heteroaralquilo (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , arilo (de 6 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} o heterociclilo (de 3 a 12 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ; en el que R^{13} , R^{14} y R^{15} se definen en el presente documento.

45 En un modo de realización, cada caso de R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} , cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} , halógeno, ciano, = O, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-N(R^{13})C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$; en los que R^{13} y R^{14} se definen en el presente documento.

En un modo de realización, cada R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), aralquilo (C₇-C₁₀); heteroaralquilo (C₃-C₁₂), arilo (de 6 a 10 miembros), heteroarilo (de 5 a 10 miembros) o heterociclilo (de 3 a 12 miembros); o, cuando R¹³ y R¹⁴ están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

- 5 Cualquiera de las combinaciones de A, B, L, m, K, X, Y, Z, B¹, B², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y el Anillo C, se incluye por esta divulgación y se proporciona específicamente en el presente documento.

10 Cabe apreciarse que, si existe alguna discrepancia entre una estructura representada y el nombre químico dado a dicha estructura, debe concederse más importancia a la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura, por ejemplo, con líneas en negrita o en trazos, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma. Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un grupo alqueno o alqueno, el compuesto puede existir como un isómero geométrico (es decir, *cis/trans*) o una mezcla de isómeros geométricos (es decir, *cis/trans*).

15 Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o la denominada tautomería de valencia en el compuesto que contiene, por ejemplo, un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuesto" al que se hace referencia en el presente documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C) Se pretende incluir uno o más de los siguientes: una base libre del compuesto o una sal del mismo, un estereoisómero o una mezcla de dos o más estereoisómeros, una forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o una forma amorfa) o una mezcla de dos o más formas sólidas de los mismos, o un solvato (por ejemplo, un hidrato) de los mismos. En ciertas realizaciones, el término "compuesto" al que se hace referencia en el presente documento pretende incluir una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto, incluyendo, pero sin limitación, una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de dos o más estereoisómeros, una forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o una forma amorfa) o una mezcla de dos o más formas sólidas, un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un cocrystal de los mismos. En un modo de realización, el término "compuesto" al que se hace referencia en el presente documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C) o (II-D) pretende incluir un solvato (por ejemplo, un hidrato) del mismo.

30 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, tales como un enantiómero individual o un diastereómero individual, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. En algunos casos, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente a la administración del compuesto en su forma (*S*), y viceversa. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales aquirales o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, mediante cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de separación.

40 Cuando el compuesto proporcionado en el presente documento contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable (véase, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

45 Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido

de cinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzetina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto proporcionado en el presente documento también se puede divulgar como un profármacos, que es un derivado funcional del compuesto, por ejemplo, de Fórmula I, y es fácilmente convertible en el compuesto original *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el compuesto precursor no. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el compuesto precursor. Un profármaco puede convertirse en el fármaco precursor mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.* in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizzen *et al.*, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asghamejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimaneand Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 5, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 79, 115-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; y Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 28, 497-507.

En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son moduladores de una enzima PDE. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores de una enzima PDE. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores de PDE-10. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores de PDE-10A. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores selectivos de PDE-10. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores selectivos de PDE-10A. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más modelos animales para un trastorno proporcionado en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más modelos animales para un trastorno del SNC proporcionado en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más modelos animales para psicosis, esquizofrenia o actividad antipsicótica, incluyendo, sin limitación, el ensayo de respuesta de evitación condicionada (CAR), y cualquier otro modelo animal de psicosis, esquizofrenia o actividad antipsicótica que se conozcan en la técnica. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más modelos animales para la psicosis, la esquizofrenia o la actividad antipsicótica, incluyendo, pero sin limitación, la respuesta de evitación condicionada (CAR), la inhibición prepulso (PPI), la hiperlocomoción inducida por PCP, y otros modelos animales proporcionados en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos que son activos en ensayos *in vitro* (por ejemplo, inhibición de PDE-10A) o modelos *in vivo* para psicosis, esquizofrenia o actividad antipsicótica (por ejemplo, CAR) se optimizan adicionalmente para mejorar la potencia en ensayos *in vitro* e *in vivo* y propiedades de fármaco tales como, por ejemplo, solubilidad y lipofiliidad. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de esquizofrenia, incluyendo síntomas positivos, negativos y cognitivos. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento inducen menos efectos secundarios, tales como el aumento de peso, en un sujeto tratado con el compuesto. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento inducen menos efectos secundarios, tales como efectos secundarios extrapiramidales, en un sujeto tratado con el compuesto. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más modelos animales para obesidad, retención de peso o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada o hiperglucemia, incluyendo, sin limitación, prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) *in vivo*, modelo de obesidad inducido por dieta, modelo de ingesta de alimento en obesidad, y cualquier otro modelo animal conocido en la técnica o proporcionado en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos que son activos en ensayos *in vitro* (por ejemplo, inhibición de PDE-10A) o modelos *in vivo* para obesidad, retención o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada o hiperglicemia se optimizan

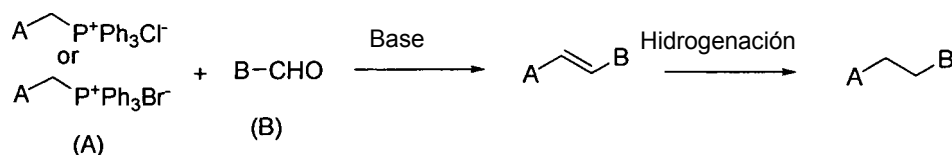
adicionalmente para mejorar la potencia en ensayos *in vitro* e *in vivo* y propiedades de fármaco, tales como, por ejemplo, solubilidad y lipofilicidad.

C. Esquemas sintéticos

5 Los esquemas a continuación proporcionan procedimientos sintéticos ejemplares para la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento. Un experto en la técnica comprenderá que pueden emplearse procedimientos similares para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. En otras palabras, un experto en la técnica reconocerá que pueden emplearse los adecuados ajustes a reactivos, grupos protectores, condiciones de reacción y secuencias de reacción para preparar un modo de realización deseado. Las reacciones se pueden escalar hacia arriba o hacia abajo para adaptarse a la cantidad de material a preparar.

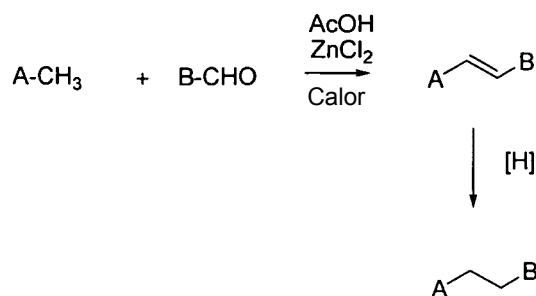
15 En un modo de realización, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar siguiendo los Esquemas 1–4, utilizando los materiales de partida adecuados conocidos en la técnica y/o disponibles a partir de una fuente comercial. En un modo de realización, los materiales de partida de los Esquemas 1–4 se pueden preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica. En otra parte en el presente documento se proporcionan procedimientos y condiciones ejemplares.

Esquema 1

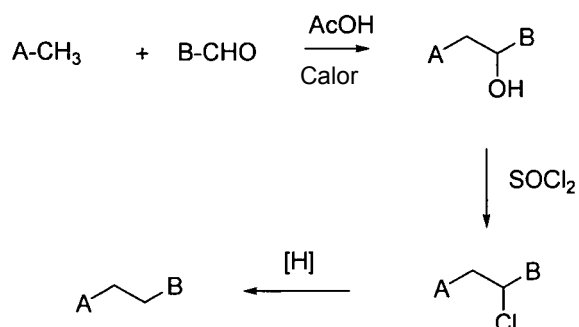


20 En un modo de realización, se hace reaccionar un haluro de trifenilfosfina adecuado (por ejemplo, un cloruro o bromuro de metiltrifenilfosfina sustituido) con un aldehído o cetona adecuado en presencia de una base para producir un etileno sustituido (Esquema 1), que puede reducirse adicionalmente (por ejemplo, por hidrogenación) para producir un compuesto de etano sustituido como se muestra en el Esquema 1. En un modo de realización, A o B se pueden convertir adicionalmente en otros modos de realización adecuados de A o B (por ejemplo, transformación de grupos de sustitución) usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica.

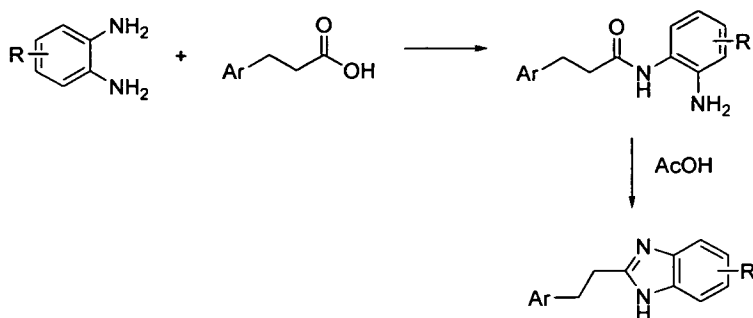
Esquema 2



25 En un modo de realización, se hace reaccionar A-CH₃ adecuado con un aldehído adecuado en presencia de ácido (por ejemplo, ácido acético, cloruro de cinc, calentamiento) para producir un etileno sustituido (Esquema 2), que puede reducirse adicionalmente (por ejemplo, por hidrogenación) para producir un compuesto de etano sustituido como se muestra en el Esquema 2. En un modo de realización, A o B se pueden convertir adicionalmente en otros modos de realización adecuados de A o B (por ejemplo, transformación de grupos de sustitución) usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica.

Esquema 3

5 En otro modo de realización, se hace reaccionar A-CH₃ adecuado con un aldehído adecuado en presencia de ácido (por ejemplo, ácido acético, calentamiento) para producir un compuesto de hidroxietileno sustituido (Esquema 3), que se convierte en el cloruro correspondiente (por ejemplo, usando SOCl₂) y se reduce (por ejemplo, usando Pd sobre carbono) para producir un compuesto de etano sustituido como se muestra en el Esquema 3. En un modo de realización, A o B se pueden convertir adicionalmente en otros modos de realización adecuados de A o B (por ejemplo, transformación de grupos de sustitución) usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica.

Esquema 4

10 En un modo de realización, se hace reaccionar un diaminoarilo sustituido adecuado o un diaminoheteroarilo sustituido con un ácido propiónico sustituido adecuado en condiciones de acoplamiento de amida para producir la amida correspondiente (Esquema 4), que se cicla en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido acético) para producir un etil-imidazol como se muestra en el Esquema 4. En un modo de realización, el compuesto de diaminoarilo o diaminoheteroarilo está sustituido con uno o más R, un sustituyente adecuado, que puede ser igual o diferente, y dos casos adyacentes de R pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un anillo (por ejemplo, anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, que está opcionalmente sustituido como se define en otra parte en el presente documento). En un modo de realización, Ar o R se pueden convertir adicionalmente en otros modos de realización adecuados de Ar o R (por ejemplo, transformación de grupos de sustitución) usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica. En un modo de realización, el anillo de imidazol puede alquilarse adicionalmente para producir un compuesto de imidazol N-sustituido.

20 En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando los procedimientos generales descritos en el presente documento a continuación. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General A. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General B. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General C. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General D. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General E. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General F. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General G. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General H. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General I. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General J. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General K. En un modo de realización, los compuestos proporcionados

en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General L. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General M. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General N. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General O. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General P. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General Q. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General R. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General S. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General T. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General U. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General V. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General W. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General X. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General Y. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando el Procedimiento General Z.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se preparan como una mezcla de dos o más estereoisómeros o diastereoisómeros. En un modo de realización, los estereoisómeros o diastereoisómeros se separan usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, cromatografía en columna quiral y resolución quiral formando una sal con un contraión quiral adecuado. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se preparan después de una o más reacciones estereoselectivas. En alguno modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se preparan como un estereoisómero sustancialmente puro.

D. Métodos de uso

1. Modulación de la Actividad enzimática de PDE

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de unión de un compuesto proporcionado en el presente documento a una enzima PDE, tal como PDE-10, en un modo de realización, PDE-10A. El procedimiento comprende poner en contacto la enzima PDE con un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, la unión a la enzima PDE se evalúa utilizando un ensayo de unión *in vitro*, tal como los conocidos en la técnica.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de modulación (por ejemplo, inhibición o aumento) de la actividad de una enzima PDE, tal como, PDE-10, en un modo de realización, PDE-10A. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de inhibición de la actividad de una enzima PDE, tal como, PDE-10, en un modo de realización, PDE-10A. En un modo de realización, el procedimiento comprende poner en contacto una enzima PDE, tal como PDE-10A, con un compuesto proporcionado en el presente documento, *in vitro* o *in vivo*. En un modo de realización, la enzima PDE, tal como PDE-10A, se pone en contacto con un compuesto proporcionado en el presente documento mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. El sujeto puede ser un ser humano. En un modo de realización, la enzima PDE es PDE-10. En un modo de realización, la enzima PDE es PDE-10A.

En otros modos de realización, el compuesto proporcionado en el presente documento inhibe la actividad de una enzima PDE, tal como PDE-10A. La inhibición de la actividad de PDE puede medirse usando ensayos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, la actividad de la enzima PDE se inhibe o se reduce en aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 99 % o más de aproximadamente el 99 %, en comparación con la actividad sin poner en contacto la enzima PDE con un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, condición del vehículo). En un modo de realización, la inhibición de la actividad enzimática es dependiente de la dosis. Los procedimientos de ensayo ejemplares incluyen, pero sin limitación, ensayos de unión *in vitro* y ensayos funcionales *in vitro*. En un modo de realización, el ensayo funcional utiliza una línea celular apropiada que expresa una enzima PDE deseada, tal como PDE-10A. En un modo de realización, el ensayo funcional utiliza una enzima PDE purificada después de la expresión usando un sistema recombinante apropiado. En un modo de realización, la inhibición de la actividad de la enzima PDE puede evaluarse usando un ensayo fluorescente, por ejemplo, utilizando un sustrato de cAMP/cGMP marcado con fluoresceína. En un modo de realización, el ensayo funcional utiliza sinaptosomas aislados del tejido cerebral de un organismo apropiado. En un modo de realización, el ensayo se lleva a cabo *in vivo* e implica el tratamiento de un sujeto de ensayo (por ejemplo, un roedor) con un compuesto proporcionado en el presente

documento. En un modo de realización, un sujeto de ensayo se trata con un compuesto o vehículo de referencia, como controles positivos o negativos. En un modo de realización, el ensayo va seguido de aislamiento de tejido cerebral y análisis *ex vivo* de la concentración de sustrato (por ejemplo, cAMP o cGMP) en el tejido cerebral. En un modo de realización, el ensayo va seguido de microdialisados de cerebral y análisis *ex vivo* de la concentración de sustrato (por ejemplo, cAMP o cGMP) en los microdialisados.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de una enzima PDE, por ejemplo, PDE-10A, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la actividad de la enzima PDE se inhibe en aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 99 % o más de aproximadamente el 99 %, cuando se mide usando un ensayo descrito en otra parte en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de inhibición de una enzima PDE para aumentar la concentración de un sustrato de nucleótidos cíclicos. En un modo de realización, el procedimiento incluye poner en contacto la célula con un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, la célula es una célula cerebral, tal como una neurona espinosa media. En un modo de realización, la inhibición enzimática se produce *in vitro*. En un modo de realización, la inhibición enzimática se produce *in vivo*. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en procedimientos para aumentar el nivel de un sustrato de nucleótidos cíclicos (por ejemplo, cAMP o cGMP) que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

La inhibición de la enzima PDE se puede mostrar, por ejemplo, realizando diversos ensayos funcionales *in vitro* utilizando un tipo celular que expresa cierto tipo de enzima PDE, tal como PDE-10A, junto con un sustrato de nucleótidos cíclicos marcado apropiado. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento inhiben la enzima PDE de una manera dependiente de la dosis, con una EC_{50} de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 nM y aproximadamente 10 μ M, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, y entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, en un ensayo funcional de inhibición de PDE, tal como los descritos en el presente documento. En un modo de realización, la EC_{50} es menor de aproximadamente 0,01 nM, menor de aproximadamente 0,1 nM, menor de aproximadamente 1 nM, menor de aproximadamente 3 nM, menor de aproximadamente 10 nM, menor de aproximadamente 30 nM, menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 300 nM, menor de aproximadamente 1000 nM, menor de aproximadamente 3000 nM o menor de aproximadamente 10000 nM. En un modo de realización, la EC_{50} es EC_{50} es de aproximadamente 0,01 nM, aproximadamente 0,1 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 3 nM, aproximadamente 10 nM, aproximadamente 30 nM, aproximadamente 100 nM, aproximadamente 300 nM, aproximadamente 1000 nM, aproximadamente 3000 nM o aproximadamente 10000 nM.

2. Tratamiento, prevención y/o gestión de los trastornos

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un procedimiento para el tratamiento, prevención y/o gestión de diversos trastornos, incluyendo un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar un compuesto o una composición proporcionada en el presente documento. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un procedimiento para el tratamiento, prevención y/o mejora de uno o más síntomas de un trastorno (por ejemplo, un trastorno del SNC), que comprende administrar un compuesto o una composición proporcionada en el presente documento. En un modo de realización, los trastornos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, trastornos del estado de ánimo, depresión, trastornos de déficit de atención y enfermedades neurodegenerativas. En un modo de realización, los trastornos incluyen, pero sin limitación, trastorno neurológico, esquizofrenia, trastornos relacionados con esquizofrenia, trastorno del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, psicosis, enfermedad con un componente psicótico, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), desorden psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicoafectivo, agresión, delirio, psicosis excitante, síndrome de Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica, psicosis NOS, convulsión, ataques, agitación, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de la conducta, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia, demencia, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia, trastorno afectivo, trastorno afectivo estacional, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), vértigo, dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (RLS), esclerosis múltiple, trastorno del sueño, abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, cocaína),

adicción, trastorno alimentario, autismo, obesidad, retención de peso o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada, e hiperglucemia. En un modo de realización, el trastorno proporcionado en el presente documento es un trastorno conocido en la técnica que afecta al sistema nervioso central (es decir, un trastorno del SNC).

5 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un
 procedimiento de administración de un compuesto proporcionado en el presente documento en un modelo de
 enfermedad que se conoce en la técnica. En un modo de realización, el modelo de enfermedad es un modelo
 animal. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en
 10 un procedimiento de administración del compuesto proporcionado en el presente documento en un modelo animal que
 es predictivo de la eficacia en el tratamiento de ciertas enfermedades en un ser humano. El procedimiento
 comprende administrar un compuesto proporcionado en el presente documento en un sujeto. En un modo de
 realización, el procedimiento comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de
 un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable
 15 del mismo. En un modo de realización, el procedimiento comprende el tratamiento de un sujeto de ensayo (por
 ejemplo, un ratón o una rata) con un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de
 realización, el procedimiento comprende el tratamiento de un sujeto de ensayo (por ejemplo, un ratón o una rata)
 con un compuesto proporcionado en el presente documento, así como un compuesto de referencia. En un modo de
 realización, la actividad *in vivo* del compuesto proporcionado en el presente documento es dependiente de la dosis.
 En un modo de realización, sin quedar limitado a una teoría particular, el procedimiento proporcionado en el
 20 presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente
 documento para inhibir la actividad de PDE-10 en un sujeto. En un modo de realización, sin quedar limitado a una
 teoría particular, el procedimiento proporcionado en el presente documento comprende administrar una cantidad
 eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento para inhibir la actividad de PDE-10A en un sujeto.

En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en uno o más
 25 modelos animales de esquizofrenia o psicosis, tales como respuesta de evitación condicionada (CAR), estimulación
 auditiva (por ejemplo, déficit inducido por anfetaminas en la estimulación auditiva), hiperlocomoción inducida por
 fenciclidina (PCP), hiperlocomoción/hiperactividad inducida por estimulantes, hiperactividad inducida por PCP, e
 hiperactividad inducida por anfetaminas. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente
 documento inhiben la actividad locomotora exploratoria y/o la hiperactividad causada por un agente de liberación de
 30 dopamina, tal como anfetamina, y/o un antagonista del receptor NMDA, tal como fenciclidina (PCP). En un modo de
 realización, los compuestos proporcionados en el presente documento inhiben la respuesta de evitación
 condicionada. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en este documento son activos en la
 inhibición prepulso (PPI) del modelo de respuesta acústica al sobresalto. En un modo de realización, los compuestos
 proporcionados en el presente documento inhiben la actividad locomotora espontánea. En un modo de realización,
 35 los compuestos proporcionados en el presente documento mejoran la función cognitiva en un sujeto tratado. En un
 modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento mejoran la interacción social en un
 sujeto tratado. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento mejoran la
 cognición social en un sujeto tratado. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente
 documento mejoran la función ejecutiva en un sujeto tratado. En un modo de realización, los compuestos
 40 proporcionados en la presente invención provocaron efectos secundarios Parkinsonianos reducidos en un sujeto
 tratado. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento producen niveles
 relativamente bajos de catalepsia, en comparación con otros agentes terapéuticos. En un modo de realización, los
 compuestos proporcionados en la presente proporcionan un efecto protector de neuronas en neuronas, tales como
 neuronas espinosas medias, en un sujeto tratado. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el
 45 presente documento son activos en un modelo de lesión de ácido quinolínico estriatal para la enfermedad de
 Huntington. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en la
 hiperactividad inducida por dizocilpina y en el modelo de olfateo estereotipado para la psicosis. En un modo de
 realización, los compuestos proporcionados en el presente documento inhiben la escalada inducida por apomorfina.
 En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento inhiben los déficit inducidos
 50 por antagonistas de N-metil-D-aspartato en la inhibición prepulso de la respuesta acústica al sobresalto. En un modo
 de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento mejoran la estimulación sensorial basal.
 En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento aumentan la socialidad en un
 ensayo de enfoque social/evitación social. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el
 presente documento aumentan el reconocimiento de olor social. En un modo de realización, los compuestos
 55 proporcionados en el presente documento mejoran el reconocimiento de objetos nuevos. En un modo de realización,
 los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en un modelo de enfermedad para un
 trastorno proporcionado en otra parte en el presente documento, que es conocido en la técnica. Véase, por ejemplo,
 Grauer *et al*, Phosphodiesterase 10A Inhibitor Activity in Preclinical Models of the Positive, Cognitive, and Negative
 Symptoms of Schizophrenia, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2009, 331(2), 574-90;
 60 Threlfell *et al*, Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to
 Cortical Stimulation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2009, 328(3), 785-95; Schmidt *et al.*,
 Preclinical Characterization of Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitors: A New Therapeutic Approach to the
 Treatment of Schizophrenia, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 325(2), 681-90.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de diversos trastornos, incluyendo, pero sin limitación, un trastorno del sistema nervioso central. En un modo de realización, el procedimiento comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición o un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, el sujeto es un ser humano. En un modo de realización, el sujeto es un animal. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento son altamente penetrables en el cerebro en el sujeto. En ciertas realizaciones, la concentración eficaz de los compuestos proporcionados en el presente documento es inferior a 10 nM, inferior a 100 nM, inferior a 1 μ M, inferior a 10 μ M, inferior a 100 μ M o inferior a 1 mM. En un modo de realización, la actividad del compuesto se puede evaluar en varios modelos animales reconocidos en la técnica como se describe en otro lugar en el presente documento o se conocen en la bibliografía.

En un modo de realización, sin quedar limitado por una teoría particular, el tratamiento, prevención y/o gestión se realiza mediante la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento que ha mostrado eficacia *in vivo* en un modelo animal predictivo de eficacia en seres humanos.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y/o gestionar un trastorno relacionado con un trastorno del SNC, un trastorno neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con esquizofrenia, trastorno del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, psicosis, enfermedad con un componente psicótico, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicoafectivo, agresión, delirio, psicosis excitante, síndrome de Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica, psicosis NOS, convulsión, ataques, agitación, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la conducta, convulsión, ataques, agitación, trastorno del estrés postraumático, trastorno de la conducta, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia, demencia, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia, trastorno afectivo, trastorno afectivo estacional, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), vértigo, dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (RLS), esclerosis múltiple, trastorno del sueño, abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, cocaína), adicción, trastorno alimentario, autismo, obesidad, retención de peso o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada o hiperglucemia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno seleccionado de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo, psicosis, depresión y enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para usar en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno neurológico tal como se proporciona en otra parte en el presente documento, tal como esquizofrenia, psicosis, deterioro cognitivo, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y similares, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de la esquizofrenia o un trastorno relacionado con la esquizofrenia, incluyendo, pero sin limitación, trastorno del espectro de la esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípico, trastorno delirante y psicosis, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento tratan, previenen y/o mejoran uno o más síntomas positivos de esquizofrenia. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento tratan, previenen y/o mejoran uno o más síntomas negativos de esquizofrenia. En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento tratan, previenen y/o mejoran uno o más síntomas cognitivos de esquizofrenia.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de una enfermedad que tiene un componente de psicosis, incluyendo, pero sin limitación, un trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico inducido por sustancias (por ejemplo, cocaína, alcohol o anfetamina), trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicoafectivo, agresión, delirio, psicosis excitante,

síndrome de Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica y psicosis NOS, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

5 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de deterioro cognitivo, incluyendo, pero sin limitación, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo en enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

10 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión del trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia, trastorno afectivo, trastorno afectivo estacional o trastorno obsesivo-compulsivo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

15 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de trastorno por déficit de atención (ADD) o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

20 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de una enfermedad neurodegenerativa, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

25 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de agitación, trastorno de estrés postraumático o trastorno de la conducta, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

30 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de la demencia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de vértigo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

35 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión del dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña o fibromialgia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento.

40 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de trastorno del movimiento o síndrome de piernas inquietas (RLS), que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

45 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de esclerosis múltiple, trastorno del sueño, abuso de sustancias o dependencia (por ejemplo, nicotina, cocaína), adicción, trastorno alimenticio o autismo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

50 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno relacionado con deterioros cognitivos, tales como los asociados con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), y similares, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, sin quedar limitado por una teoría particular, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden tener efectos pro-cognitivos, tales como la evitación pasiva, el reconocimiento de nuevos objetos, el reconocimiento social y el desvío de atención. Además, sin quedar limitado por una teoría particular, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden mejorar la memoria social, aumentar la adquisición de un entorno, y revertir los déficits inducidos por la escopolamina. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden revertir los déficits inducidos por escopolamina en un ensayo de memoria de evitación pasiva.

55

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno psicótico o afección psicótica, incluyendo, pero sin limitación, esquizofrenia, trastornos delirantes y psicosis inducida por fármacos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

- 5 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un documento para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno de ansiedad, que incluye, pero sin limitación, pánico y trastorno obsesivo-compulsivo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

- 10 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno del movimiento, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

- 15 En un modo de realización, los trastornos psicóticos proporcionados en la presente invención que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse usando un compuesto o una composición farmacéutica proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoia, desorganizada, catatónica, no diferenciada, y/o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, del tipo delirante y/o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides y/o fenciclidina; trastorno de la personalidad del tipo paranoico; y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide.

- 20 En un modo de realización, los trastornos del movimiento proporcionados en el presente documento que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse utilizando un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, discinesia asociada a terapia agonista de dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas y temblor esencial.

- 25 En un modo de realización, otros trastornos proporcionados en el presente documento que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse utilizando un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette y trastornos de tics.

- 30 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno de ansiedad, incluyendo, pero sin limitarse a, trastorno de pánico, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés traumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

- 35 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de una adicción a drogas, incluyendo, pero sin limitarse a, adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína y/u opiáceos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, la adicción a fármacos proporcionada en el presente documento representa un deseo anormal para un fármaco y se caracteriza generalmente por perturbaciones motivacionales tales como la compulsión a tomar el fármaco deseado y los episodios de intensa ansiedad por el fármaco.

- 40 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno que comprende un síntoma de deficiencia en atención y/o cognición, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, la deficiencia de atención y/o cognición proporcionada en el presente documento puede representar un funcionamiento anormal en uno o más aspectos cognitivos, tales como, por ejemplo, la memoria, el intelecto, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad lógica, en un sujeto particular con respecto a otros sujetos dentro de la misma población general y/o grupo de edad. En un modo de realización, la deficiencia de atención y/o cognición proporcionada en el presente documento puede representar una reducción en el funcionamiento de una subpoblación particular en uno o más aspectos cognitivos, tal como, por ejemplo, en el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

- 50 En un modo de realización, los trastornos que comprenden un síntoma de deficiencia en la atención y/o cognición proporcionados en el presente documento que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse con un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, demencia, por ejemplo, demencia en enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales, demencia asociada con traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastorno de aprendizaje, por ejemplo, trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; y el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un

procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno del estado del ánimo o un episodio del estado de ánimo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, los trastornos del estado de ánimo o episodios del estado de ánimo proporcionados en el presente documento que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse con un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, episodios depresivos mayores del tipo leve, moderado o grave; un episodio del estado de ánimo maniaco o mixto; un episodio del estado de ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con rasgos atípicos; un episodio depresivo con rasgos melancólicos; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio de estado de ánimo con inicio en el posparto; depresión post-accidente cerebrovascular; un trastorno depresivo mayor; depresión resistente al tratamiento; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de la esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno neurodegenerativo o una afección neurodegenerativa, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, el trastorno neurodegenerativo o la afección neurodegenerativa proporcionada en el presente documento que puede tratarse, prevenirse y/o administrarse con un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, representa un trastorno o afección que es causada por la disfunción y/o la muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones puede facilitarse por la administración de un agente que evita la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo y/o mejora la función de neuronas dañadas o sanas para compensar la pérdida de función causada por la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo. En un modo de realización, los trastornos neurodegenerativos o las afecciones neurodegenerativas proporcionadas en el presente documento que pueden tratarse, prevenirse y/o gestionarse con un compuesto o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia con múltiples infartos, demencia relacionada con el SIDA, y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular; neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con intoxicación por neurotoxina; y atrofia multi-sistema. En un modo de realización, los trastornos neurodegenerativos o las afecciones neurodegenerativas proporcionadas en el presente documento comprenden la neurodegeneración de neuronas espinosas medias estriatales en un sujeto. En un modo de realización, el trastorno neurodegenerativo o afección neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de trastorno psicótico, trastorno delirante, psicosis inducida por fármacos, trastorno de ansiedad, trastorno del movimiento, trastorno del estado de ánimo, trastorno neurodegenerativo o adicción a las drogas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno neurológico, incluyendo, pero sin limitarse a, demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia de múltiples infartos, demencia alcohólica, demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales, demencia asociada con trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el SIDA, delirio, trastorno amnésico, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, trastorno de aprendizaje, trastorno de lectura, trastorno de las matemáticas, trastorno de la expresión escrita, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, disminución cognitiva relacionada con la edad, episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o grave, episodio del estado del ánimo maniaco o mixto, episodio del estado del ánimo hipomaniaco, episodio depresivo con características atípicas, episodio depresivo con características melancólicas, episodio depresivo con características catatónicas, episodio del estado del ánimo con inicio en el posparto, depresión post-accidente cerebrovascular, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia, un trastorno depresivo principal superpuesto a un trastorno psicótico que comprende un trastorno delirante o esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia frontotemporal, neurodegeneración asociada con trauma cerebral, neurodegeneración asociada con un accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con infarto cerebral, neurodegeneración inducida por hipoglucemia, neurodegeneración asociada con intoxicación por neurotoxina, atrofia multisistémica, esquizofrenia de tipo paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada o residual, trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo del tipo delirante o del tipo depresivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, y trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un

procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno neurológico, incluyendo, pero sin limitarse a, trastornos psicóticos, trastornos delirantes, psicosis inducida por fármacos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos y adicción a fármacos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

5 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un
procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de abuso de sustancias, que comprende administrar a un
sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Por ejemplo, sin quedar
limitado por una teoría particular, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden alterar la
10 autoadministración de metanfetamina en ratas, y por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente
documento pueden mejorar el deseo de fármacos adictivos.

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un
procedimiento de utilización de los compuestos proporcionados en el presente documento como psicoestimulantes,
que pueden carecer de los riesgos de adicción generalmente asociados con otras clases de psicoestimulantes.

15 En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un
procedimiento de tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos del movimiento, tales como enfermedad de
Parkinson, discinesias inducidas por L-dopa, discinesias de pico de dosis, síndrome de piernas inquietas (RLS) y
enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto
proporcionado en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en al menos un
modelo, que pueden usarse para medir la actividad de los compuestos y estimar su eficacia en el tratamiento de un
trastorno del SNC. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento son activos en al menos
un modelo de esquizofrenia, tales como, por ejemplo, la respuesta de evitación condicionada, el déficit inducido por
anfetamina en la estimulación auditiva, la hiperlocomoción o hiperactividad inducida por fenciclidina, y los modelos
25 de hiperactividad inducidos por anfetamina. Los compuestos son activos cuando inducen una respuesta deseada en
el animal (por ejemplo, ratones) por una cantidad estadísticamente significativa en comparación con los animales
tratados con vehículo.

30 En otras realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en un procedimiento
para efectuar un efecto terapéutico como se describe en otra parte en el presente documento. El procedimiento
comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de un
compuesto o una composición proporcionada en el presente documento. Los efectos terapéuticos particulares
pueden medirse utilizando cualquier sistema modelo conocido en la técnica y descrito en el presente documento,
tales como los que implican un modelo animal de una enfermedad.

35 En algunas realizaciones, el trastorno neurológico proporcionado en el presente documento es: depresión (por
ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia
y trastorno afectivo estacional); déficits cognitivos; fibromialgia; dolor (por ejemplo, dolor neuropático); trastornos
relacionados con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía), incluidos los trastornos
del sueño producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; trastorno por déficit de atención
(ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH); síndrome de la pierna inquieta; esquizofrenia;
40 ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico); desorden
obsesivo compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno afectivo estacional (SAD); disforia premenstrual;
síntomas vasomotores posmenopáusicos (por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos); enfermedad neurodegenerativa
(por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica); afecciones
maníacas; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; obesidad; y abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo,
45 adicción a la cocaína, adicción a la nicotina). En otro modo de realización, los compuestos proporcionados en el
presente documento son útiles para tratar, prevenir y/o gestionar dos o más afecciones/trastornos, que son
comórbidos, tales como psicosis y depresión.

Los trastornos neurológicos también pueden incluir trastornos de la función cerebral, incluyendo, sin limitación,
demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, pérdida de cognición, pérdida de memoria, síndrome amnésico,
disminución de la atención, trastornos del habla, autismo y síndrome hipercinético.

50 El dolor neuropático incluye, sin limitación, neuralgia post-herpética (o post-herpes), distrofia simpática
refleja/causalgia o trauma nervioso, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica
(tal como neuropatía diabética o neuropatía derivada del consumo crónico de alcohol).

Otras enfermedades y afecciones ejemplares que pueden ser tratadas, prevenidas y/o gestionadas usando los
procedimientos, compuestos y/o composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se
55 limitan a: obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, alteración de la
tolerancia a la glucosa e hiperglucemia.

En un modo de realización, el trastorno neurológico es somnolencia diurna excesiva. En otro modo de realización, el
trastorno neurológico es un deterioro cognitivo. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es trastornos

del estado de ánimo. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es trastorno del movimiento. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es la esquizofrenia. En otro modo de realización, el trastorno neurológico son trastornos de la atención. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es trastorno de ansiedad. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es convulsiones. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es psicosis. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es vértigo. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es dolor. En otro modo de realización, el trastorno neurológico es el dolor neuropático. En otro modo de realización, el dolor neuropático es neuropatía diabética.

En un modo de realización, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En un modo de realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson. En otro modo de realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

En un modo de realización, los compuestos descritos en el presente documento tratan, previenen y/o gestionan un trastorno nervioso central, sin causar adicción a dichos compuestos.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz de un principio activo. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, bucal, rectal, vaginal), parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías ejemplares de administración incluyen oral, transdérmica y mucosa. Las formas de dosificación adecuadas para tales vías incluyen, pero no se limitan a, parches transdérmicos, soluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles. Las composiciones transdérmicas también pueden adoptar la forma de cremas, lociones y/o emulsiones, que pueden incluirse en un adhesivo apropiado para aplicación a la piel o pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este propósito. Una forma de dosificación transdérmica ejemplar es un parche de "tipo depósito" o "tipo de matriz", que se aplica a la piel y se lleva durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principio activo. El parche puede ser reemplazado por un parche nuevo cuando sea necesario para proporcionar una administración constante del principio activo al paciente.

La cantidad a administrar a un paciente para tratar, prevenir y/o gestionar los trastornos descritos en el presente documento dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, salud general y antecedentes médicos anteriores del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que sea experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podrá iniciar dosis de los compuestos empleados a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto proporcionado en el presente documento será la cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico o profiláctico. Tal dosis eficaz dependerá en general de los factores descritos anteriormente. La dosificación se puede formular como una formulación de dosis unitaria única o múltiple. En un modo de realización, el compuesto se administra en dosis única o dividida por día.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más segundos agentes activos para tratar, prevenir y/o administrar trastornos descritos en el presente documento (por ejemplo, administrados a un sujeto que necesita los mismos). En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un agente antipsicótico. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un agente antipsicótico atípico. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un agente que es útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un inhibidor de la colinesterasa. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un agente antidepresivo. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo se selecciona de un ISRS, SNRI y antidepresivos tricíclicos. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es lurasidona, olanzapina, risperidona, aripiprazol, amisulprida, asenapina, blonanserina, clozapina, clotiapina, iloperidona, mosapramina, paliperidona, quetiapina, remoxiprida, sertindol, sulpirida, ziprasidona, zotepina, pimavanserina, loxapina, donepezilo, rivastigmina, memantina, galantamina, tacrina, anfetamina, metilfenidato, atomoxetina, modafinilo, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina o L-DOPA.

3. Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosificación unitarias individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato, estereoisómero o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden comprender también uno o más principios activos adicionales (por ejemplo, un segundo agente activo proporcionado en otro lugar en el presente documento). También se divulgan en el presente documento ejemplos de segundos principios activos opcionales adicionales.

- 5 Las formas de dosificación unitaria individuales proporcionadas en el presente documento son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sobres; trociscos; pastillas; 10 dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles 15 (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento 20 crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en que se usan las formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

25 En un modo de realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica de farmacia, y se proporcionan en el presente documentos ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como 30 comprimidos, pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o al exponerse al agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan 35 composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si hubiera, lactosa, u otros mono o disacáridos. Como se usa en el presente documento, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo.

40 Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la *US Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En un modo de realización, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

45 También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden, principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos 50 compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que la humedad y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

55 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación se pueden preparar usando ingredientes que contienen humedad anhidra o baja y condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la hidratación y/o la humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

60 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en un modo de realización, las composiciones anhidras se empaquetan

usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster y envases de tiras.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad con la que se descompondrá un principio activo. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

- 10 Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la vía por la que se va a administrar a los pacientes.

- 15 En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo principio activo. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, de las enfermedades o trastornos que se tratan o gestionan, y de la cantidad o cantidades de un compuesto proporcionado en el presente documento, y cualquier agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

(A) Formas de dosificación orales

- 20 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden proporcionarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), pastillas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos y pueden prepararse por procedimientos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, generalmente, *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

- 25 Las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento se preparan combinando los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y pastillas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y disgregantes.

- 30 En un modo de realización, las formas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otro modo de realización, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

- 35 Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

- 40 Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, n.º 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

- 45 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

- 50 Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en composiciones farmacéuticas

está, en un modo de realización, presente en aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Se pueden usar disgregantes en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un medio acuoso. Los comprimidos que contienen un disgregante excesivo pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, se puede usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado ni demasiado poco para alterar de forma perjudicial la liberación de los principios activos para formar formas de dosificación sólidas orales. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En un modo de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disintegrante o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Otros lubricantes incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), una aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utiliza cada uno, se pueden usar lubricantes en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

En un modo de realización, una forma de dosificación oral sólida comprende un compuesto proporcionado en el presente documento, y excipientes opcionales, tales como lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra y gelatina.

(B) Formas de dosificación de liberación controlada

Los principios activos proporcionados en el presente documento pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en el presente documento. En un modo de realización, se proporcionan formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para su administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y pastillas que están adaptadas para la liberación controlada.

En un modo de realización, los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia de fármaco sobre la obtenida por sus homólogos no controlados. En otro modo de realización, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia fármaco para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación, y el aumento de la conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por lo tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

En otro modo de realización, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En un modo de realización, con el fin de mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco a que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

(C) Formas de dosificación parenteral

- Pueden administrarse formas de dosificación parenteral a los pacientes por diversas vías incluyendo, pero no limitándose a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral desvía las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, y por lo tanto, en estos modos de realización, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.
- Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuoso, tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactato; Vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.
- Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos divulgados en el presente documento también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en el presente documento. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.134.127.

(D) Formas de dosificación tópica y de la mucosa

- Las formas de dosificación tópicas y de la mucosa proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.
- Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosas incluidas en el presente documento se conocen bien por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición o dosificación farmacéutica dada. En un modo de realización, los excipientes incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos ni farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).
- El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. Además, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos a fin de mejorar la administración. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo o como agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, se pueden usar sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4. Kits

- En un modo de realización, los principios activos proporcionados en el presente documento no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En otro modo de realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos.
- En un modo de realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en el presente documento. Los kits pueden comprender además uno o más segundos principios activos como se describe en el presente documento, o un mutante farmacológicamente activo o derivado de los mismos, o una combinación de los mismos.
- En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringuillas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplante, así como vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el principio activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuado para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuoso, tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactato; Vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

VI. EJEMPLOS

Ciertas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

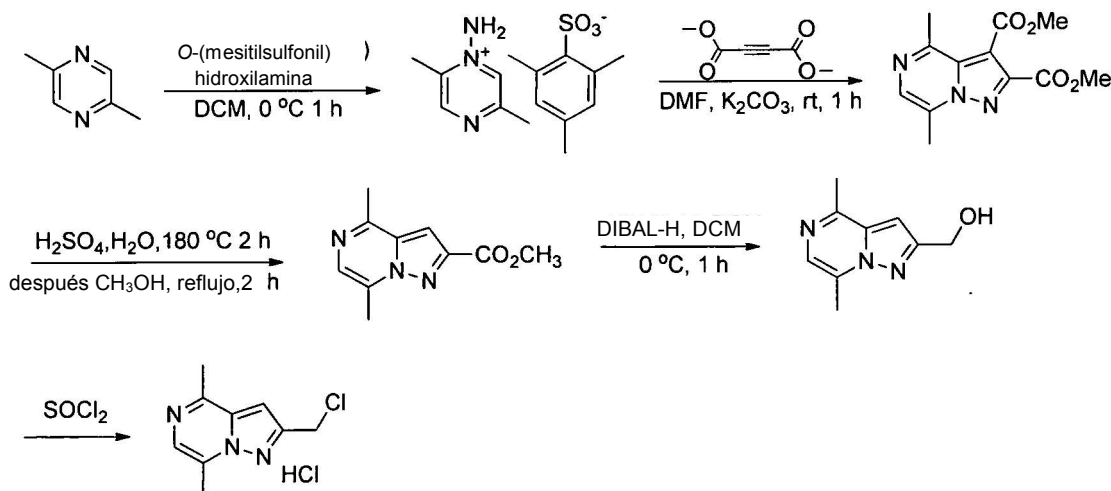
A. Procedimientos generales para la síntesis de compuestos

En los ejemplos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos se pueden adquirir a proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich® Chemical Company, y se pueden usar sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los reactivos también pueden prepararse siguiendo procedimientos de la bibliografía estándar conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes se pueden adquirir en Aldrich en botellas Sure-Seal® y utilizarse según se reciben. Todos los disolventes pueden purificarse usando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Los matraces de reacción se equiparon con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se realizó usando placas pre-recubiertas con gel de sílice revestidas de vidrio y se eluyó con relaciones de disolvente apropiadas (v/v). Las reacciones se ensayaron mediante TLC o cromatografía líquida-espectroscopia de masa (LCMS), y se terminaron según se determinó por el consumo de material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda 254) o con un disolvente visualizador de TLC apropiado, tal como una solución acuosa básica de KMnO_4 activada con calor. La cromatografía en columna ultrarrápida (véase, por ejemplo, Still *et al.*, *J. Org. Chem.*, 43: 2923 (1978)) se realizó utilizando gel de sílice 60 o diversos sistemas de cromatografía líquida de presión media (MPLC) (tales como sistemas de separación Biotage® o ISCO®).

Las estructuras de compuesto en los ejemplos a continuación se confirmaron mediante uno o más de los siguientes procedimientos: espectroscopia de resonancia magnética de protón, espectroscopia de masas, microanálisis elemental y punto de fusión. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) se determinaron usando un espectrómetro de RMN que funcionaba con una determinada intensidad de campo. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo desde un patrón interno, tal como tetrametilsilano (TMS). Como alternativa, los espectros de ^1H RMN hacían referencia a señales de protones residuales en disolventes deuterados como se indica a continuación: $\text{CDCl}_3 = 7,25$ ppm; $\text{DMSO-d}_6 = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ ppm; $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ ppm. Las multiplicidades de picos se designan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; c, cuadruplete; a, ancho; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertzios (Hz). Los datos de los espectros de masas (MS) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas con ionización de APCI o ESI.

1. Procedimiento General A



a. 1-Amino-2,5-dimetilpirazin-1-ilo-2,4,6-trimetilbencenosulfonato

Una solución de 2,5-dimetilpirazina (3,24 g, 30,0 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (12,9 g, 60,0 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió éter dietílico (Et₂O) (150 ml). El precipitado se filtró y se recogió para dar 9,42 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI MS: *m/z* 124,1 [M+H]⁺.

b. 4,7-Dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2,3-dicarboxilato de dimetilo

A una solución de 1-amino-2,5-dimetilpirazin-1-ilo-2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato (4,72 g, 14,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se le añadió carbonato potásico (4,44 g, 32,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió una solución de but-2-inodioato de dimetilo (1,87 g, 13,2 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % (EtOAc) en éster de petróleo (PE) como eluyente para dar 1,04 g (rendimiento del 27 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: *m/z* 124,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

c. 4,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 4,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2,3-dicarboxilato de dimetilo (900 mg, 3,42 mmol) en ácido sulfúrico (4 ml) y agua (1 ml) se agitó y se calentó a 180 °C. Después de la agitación durante 2 h a esa temperatura, la mezcla de reacción se enfrió y se añadieron 40 ml de metanol (MeOH). La mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 2 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se trató con agua y se ajustó con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH 8, y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar 560 mg (rendimiento 80 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: *m/z* 206,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

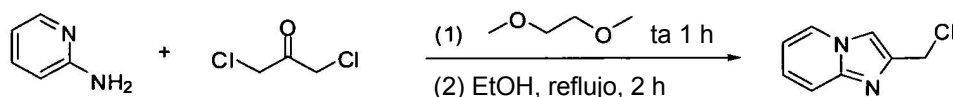
d. (4,7-Dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metanol

Una solución de 4,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (62 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (1 M en ciclohexano, 1 ml, 0,33 mmol) a la solución anterior durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) para interrumpir la reacción. Después, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para dar 41 mg (rendimiento 77 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: *m/z* 178,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

e. Clorhidrato de 2-(clorometil)-4,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazina

Una solución de (4,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)metanol (41 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se concentró a sequedad para dar 53 mg (rendimiento del 100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: *m/z* 196,1 [M+H]⁺.

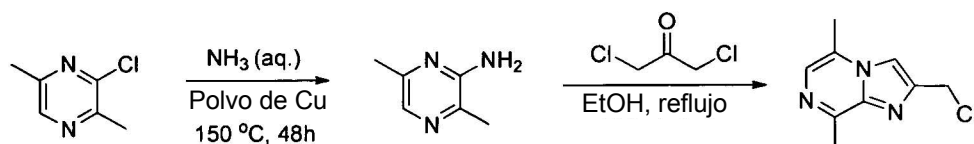
40 2. Procedimiento General B



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

5 A una solución de 1,3-dicloropropan-2-ona (1,40 g, 11 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añadió piridin-2-amina (0,94 g 10 mmol). El sólido se disolvió inmediatamente y se observó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se enfrió a 0 °C durante 20 min. La mezcla resultante se filtró para dar un sólido de color blanco. El precipitado se suspendió en etanol (EtOH) (40 ml) y se calentó a reflujo para convertirse en una solución transparente. Después del reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a ~7,0. Se formó una suspensión de color blanco durante el transcurso de la adición. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y después se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, rendimiento del 30 %). ESI MS: *m/z* 167 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,97(s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H).

3. Procedimiento General C



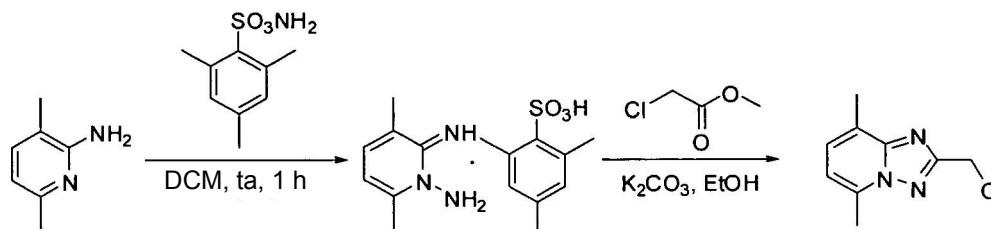
15 a. 3,6-Dimetilpirazin-2-amina

Un recipiente en autoclave de 100 ml se cargó con 3-cloro-2,5-dimetilpirazina (25,0 g, 176 mmol), NH₃ (ac. al 25~28 % p/p, 80 ml) y polvo de Cu (1,69 g, 26,4 mmol) y el recipiente de autoclave se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 150 °C y se agitó vigorosamente durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con PE para convertir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (17,6 g, rendimiento del 81 %). ESI MS: *m/z* 124 [M+H]⁺.

b. 2-(Clorometil)-5,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina

25 A una solución de 3,6-dimetilpirazin-2-amina (1,0 g, 8,1 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió 1,3-dicloropropan-2-ona (1,03 g, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. Después, el disolvente se eliminó. El producto se purificó por cromatografía en columna inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (570 mg, rendimiento del 85 %). ESI MS: *m/z* 196 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

4. Procedimiento General D



30

a. 1-Amino-3,6-dimetilpiridin-2(1H)-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato

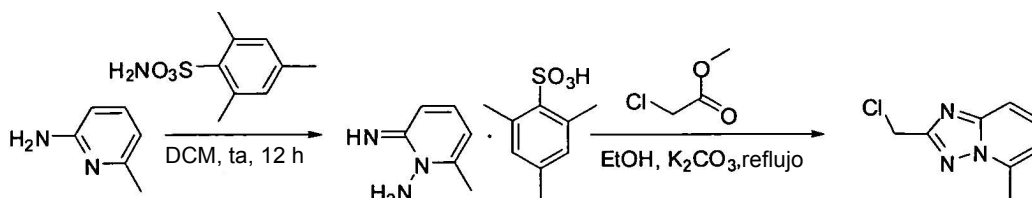
Una solución de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (5,3 g, 24,6 mmol) en DCM (20 ml) se añadió lentamente a una solución de 3,6-dimetilpiridin-2-amina (1,0 g, 8,2 mmol) en DCM (5 ml). Se formó gradualmente un precipitado de color amarillo, y después de la agitación durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: *m/z* 138 [M+H]⁺.

35

b. 2-(Clorometil)-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

- Una suspensión de 1-amino-3,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (producto en bruto de la etapa anterior, 8,2 mmol), 2-cloroacetato de metilo (1,78 g, 16,4 mmol) y carbonato potásico (2,26 g, 16,4 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % v/v en PE) para dar el compuesto del título (920 mg, rendimiento del 36 %, 2 etapas). ESI MS: m/z 196, 198 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

5. Procedimiento General E

a. 1-Amino-6-metilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato

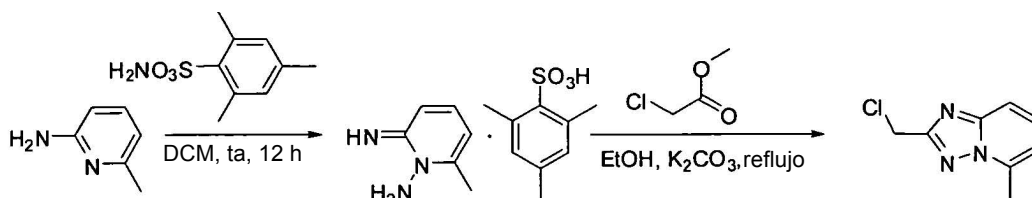
- 10 Una solución de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (6,45 g, 30,0 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió lentamente 2-amino-6-metilpiridina (1,08 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y se filtró para eliminar el disolvente. Se recogió un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 124 $[M+H]^+$.

b. 2-(Clorometil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

- 15 Una suspensión de 1-amino-6-metilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (520 mg, producto en bruto de la etapa anterior, 1,61 mmol), 2-cloroacetato de metilo (700 mg, 7,80 mmol) y carbonato potásico (444 mg, 3,22 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en PE, un gradiente del 17 % al 30 % v/v) para dar el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 84 %). ESI MS: m/z 182, 184 $[M+H]^+$.

20

6. Procedimiento General F

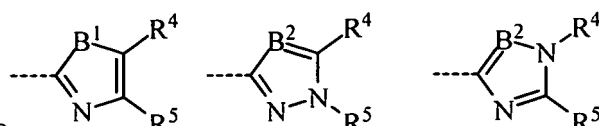
a. 1-Amino-3-metilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato

- 25 Una solución de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (6,45 g, 30,0 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió lentamente 2-amino-3-metilpiridina (1,08 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, el disolvente se eliminó al vacío, y el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 124 $[M+H]^+$.

b. 2-(Clorometil)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

- 30 Una suspensión de 1-amino-3-metilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (630 mg, producto en bruto de la etapa anterior, 1,95 mmol), 2-cloroacetato de metilo (423 mg, 3,90 mmol) y carbonato potásico (540 mg, 3,9 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % v/v en PE) para dar el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 27 %). ESI MS: m/z 182, 184 $[M+H]^+$.

7. Procedimiento General G

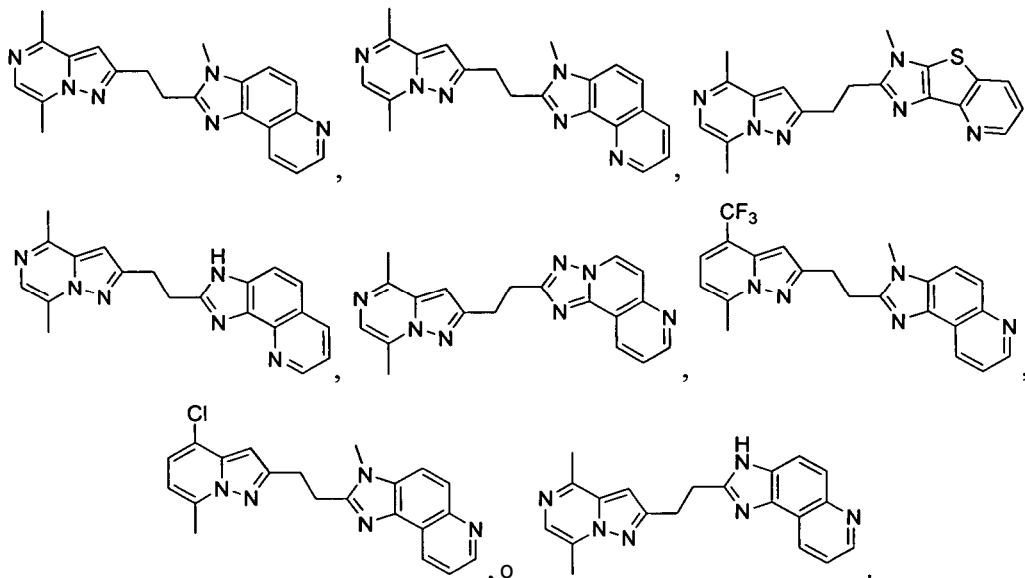


En un modo de realización, B es

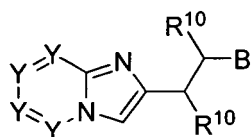
, , o ,

en la que B¹, B², R⁴ y R⁵ se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, B es un sistema de anillo tricíclico. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a:

5



En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II-C):

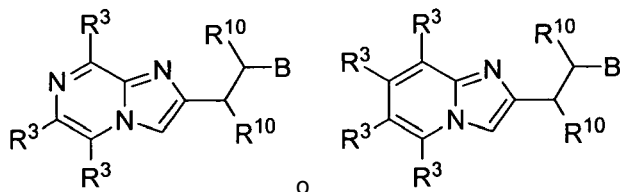


(II-C),

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento.

10

En un modo de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de la fórmula:

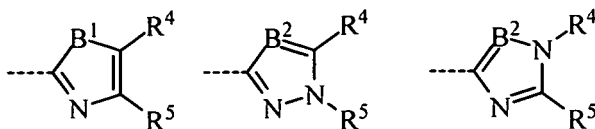


o

;

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R³, R¹⁰ y B se definen en otra parte en el presente documento. En modos de realización específicos, cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno. En modos de realización específicos, R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

15



En un modo de realización, B es

, , o ,

en la que B¹, B², R⁴ y R⁵ se definen en otra parte en el presente documento. En un modo de realización, B es un

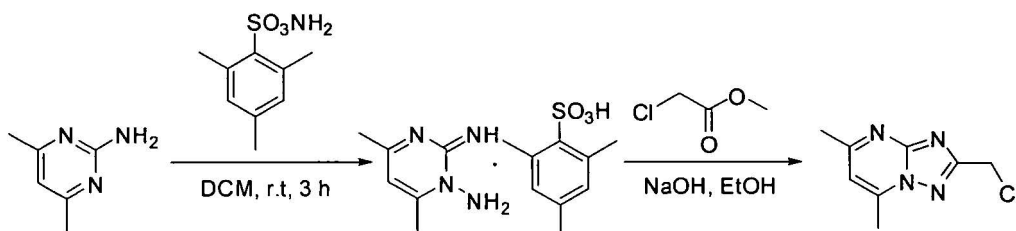
20

Una mezcla de 2,5-dimetilpirimidin-4-amina (15,2 g, 49,0 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente, y se añadió lentamente *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (2,0 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 139 $[M+H]^+$.

5 b. 2-(Clorometil)-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*f*]pirimidina

Una mezcla de 3-amino-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato (producto en bruto de la etapa anterior), NaOH (1,33 g, 33,1 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h, y después se añadió 2-cloroacetato de metilo (10,8 g, 99,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % v/v en PE) para dar el compuesto del título (72 mg, rendimiento del 2 %, 2 etapas). ESI MS: m/z 197 $[M+H]^+$.

9. Procedimiento General I



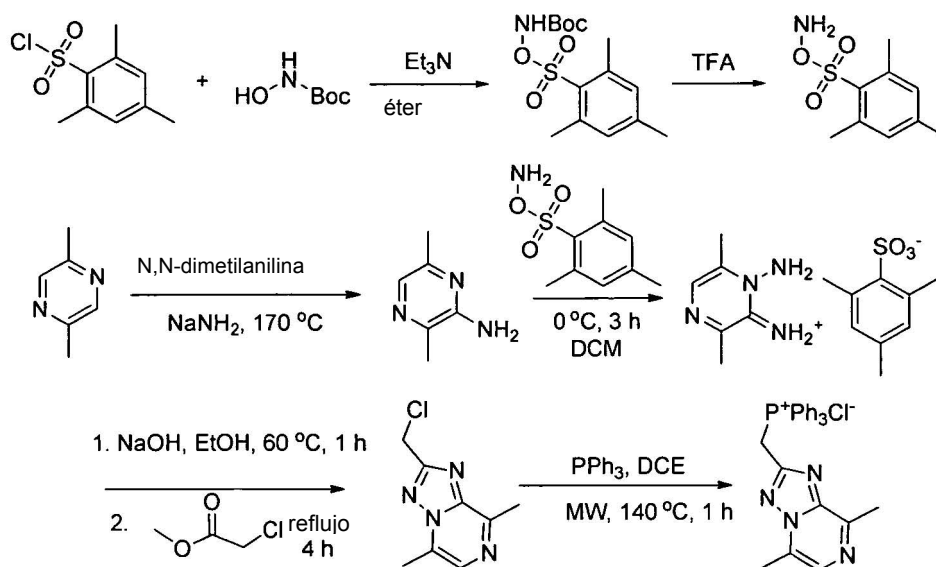
a. 1-Amino-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato

15 Una solución de *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (1,65 g, 7,65 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura ambiente, y se añadió lentamente 4,6-dimetilpirimidina (0,313 g, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después el disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 139 $[M+H]^+$.

b. 2-(Clorometil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina

20 Una suspensión de 1-amino-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (producto en bruto de la etapa anterior, 2,55 mmol), 2-cloroacetato de metilo (550 mg, 5,10 mmol) y NaOH (410 mg, 10,20 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % v/v en PE) para dar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 22 %). ESI MS: m/z 197, 199 $[M+H]^+$.

25 10. Procedimiento General J



(a) O-(Mesitylsulfonyl)hidroxilamina

5 A una solución de cloruro de 2,4,6-trimetilbenceno-1-sulfonylo (30 g, 0,148 mol) y hidroxycarbamato de *tert*-butilo (18 g, 0,148 mol) en Et₂O (500 ml) se le añadió gota a gota Et₃N (15 g, 0,148 mol) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después se filtró. El filtrado se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5 % v/v en PE) para dar mesitylsulfonyloxycarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (31 g, rendimiento del 72 %). ESI MS: *m/z* 338 [M+Na]⁺.

10 Una solución de mesitylsulfonyloxycarbamato de *tert*-butilo (3 g, 9,5 mmol) en ácido trifluoroacético (7 ml) se agitó a 10 °C durante 40 min, después se vertió en hielo/agua (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en DCM (12 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La solución que contenía O-(mesitylsulfonyl)hidroxilamina se usó sin purificación adicional.

(b) 3,6-Dimetilpirazin-2-amina

15 Una mezcla de 2,5-dimetilpirazina (14 g, 0,13 mol) en *N,N*-dimetilanilina (50 ml) se calentó a 170 °C y se añadió en porciones NaNH₂ (22 g, 0,56 mol). La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 1 h, y el disolvente se eliminó. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3,6-dimetilpirazin-2-amina en forma de un sólido de color pardo (1,6 g, rendimiento del 10 %). ESI MS: *m/z* 124 [M+1]⁺.

(c) 1-Amino-3,6-dimetilpirazin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato

20 Una mezcla de 3,6-dimetilpirazin-2-amina (1,23 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de O-(mesitylsulfonyl)hidroxilamina (4,3 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró. El sólido recogido se lavó con DCM (50 ml) para dar 1-amino-3,6-dimetilpirazin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato en forma de un sólido de color pardo (2,0 g, rendimiento del 59 %). ESI MS: *m/z* 139 [M-199]⁺.

(d) 2-(Clorometil)-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

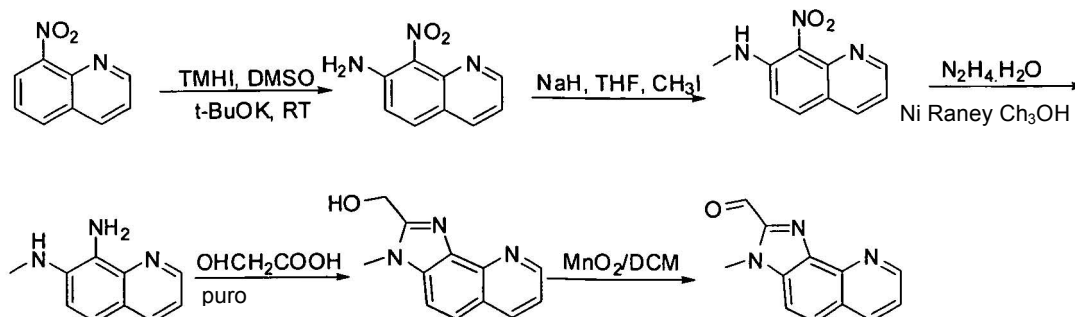
25 Una mezcla de 1-amino-3,6-dimetilpirazin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato (2,0 g, 5,9 mmol) y NaOH (480 mg, 12 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió lentamente 2-cloroacetato de metilo (1,34 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, y después el disolvente se eliminó. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(clorometil)-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina en forma de un sólido de color amarillo (420 mg, rendimiento del 36,3 %). ESI MS: *m/z* 197 [M+1]⁺.

(e) Cloruro de ((5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metil)trifenilfosfonio

30 Una mezcla de 2-(clorometil)-5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (420 mg, 2,14 mmol) y trifenilfosfina (672 mg, 2,57 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se calentó a 140 °C en un reactor para microondas durante 1 h. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (980 mg, rendimiento del 100 %). ESI MS: m/z 424 $[M-35]^+$.

11. Procedimiento General K



5 a. 8-Nitroquinolin-7-amina

A una solución de 8-nitroquinolina (1,88 g, 10 mmol) y yoduro de 1,1,1-trimetilhidrazinio (3,03 g, 15 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (DMSO) (20 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (3,36 g, 30 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1) para dar 8-nitroquinolin-7-amina en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, rendimiento del 18 %). ESI MS: m/z 189 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (dd, 1H, $^1J = 3,2$ Hz, $^2J = 1,6$ Hz), 8,00 (dd, 1H, $^1J = 6,4$ Hz, $^2J = 1,6$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $^1J = 6,0$ Hz, $^2J = 3,2$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,60 (s, 2H).

b. *N*-Metil-8-nitroquinolin-7-amina

15 A una solución de 8-nitroquinolin-7-amina (1,89 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió hidruro sódico (60 % en peso en aceite mineral, 800 mg, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió yodometano (1,42 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1) para dar *N*-metil-8-nitroquinolin-7-amina en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g, rendimiento del 79 %). ESI MS: m/z 204 $[M+H]^+$.

c. *N*⁷-Metilquinolin-7,8-diamina

25 A una solución de *N*-metil-8-nitroquinolin-7-amina (1,6 g, 7,9 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadieron hidrazina hidrato (2,25 g, 455 mmol) y Ni Raney (8 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar *N*⁷-metilquinolin-7,8-diamina en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, rendimiento del 80 %). ESI MS: m/z 174 $[M+H]^+$.

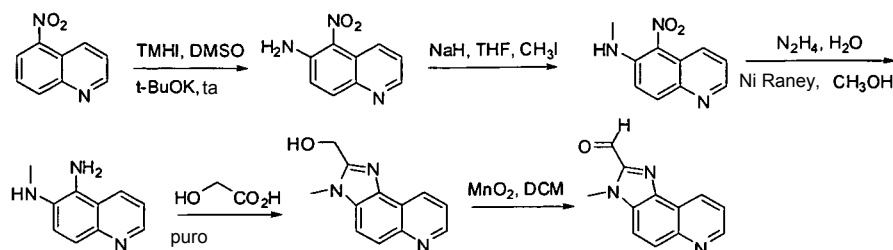
d. (3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*h*]quinolin-2-il)metanol

30 Una mezcla de *N*⁷-metilquinolin-7,8-diamina (1,0 g, 5,8 mmol) y ácido 2-hidroxi acético (2,2 g, 29 mmol) se agitó a 115 °C durante 2 h. Después, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 30:1) para dar (3-metil-3*H*-imidazo-[4,5-*h*]quinolin-2-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, rendimiento del 83 %). ESI MS: m/z 214 $[M+H]^+$.

e. 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*h*]quinolin-2-carbaldehído

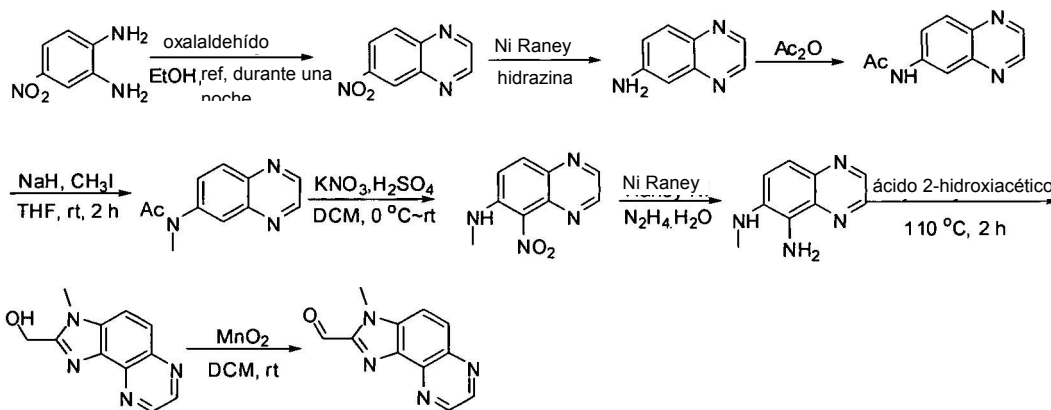
35 A una solución de (3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*h*]quinolin-2-il)metanol (560 mg, 2,62 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (2,28 g, 26,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1) para dar 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*h*]quinolin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (370 mg, rendimiento: 67,5 %). ESI MS: m/z 212 $[M+H]^+$.

f. 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-carbaldehído



- 5 El metil y desmetil imidazo[4,5-*f*]quinolina se prepararon usando procedimientos químicos similares de las etapas anteriores del Procedimiento General K (por ejemplo, etapas a a e). En el esquema anterior, el aldehído en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1 para dar 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 212 $[M+H]^+$ 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,19 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H).

12. Procedimiento General L



10 a. 6-Nitroquinoxalina

Una suspensión de 4-nitrobenzene-1,2-diamina (15,3 g, 0,1 mol) y oxalaldehído (40 %) en agua, 17,4 g, 0,12 mol) en EtOH (150 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla se filtró, y el sólido se recogió para dar 6-nitroquinoxalina en forma de un sólido de color amarillo (17,0 g, rendimiento del 97 %). ESI MS: m/z 176,0 $[M+H]^+$.

b. Quinoxalin-6-amina

- 15 A una solución de 6-nitroquinoxalina (17,0 g, 0,097 mol) en MeOH (500 ml) se le añadió hidrazina hidrato (19,4 g, 0,39 mol) y Ni Raney (2,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar quinoxalin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo (14,0 g, rendimiento del 99 %). ESI MS: m/z 146,1 $[M+H]^+$.

c. *N*-(Quinoxalin-6-il)acetamida

- 20 Una solución de quinoxalin-6-amina (14,0 g, 0,97 mol) en anhídrido acético (120 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. Se eliminó el exceso de anhídrido acético a presión reducida. Al residuo se le añadieron 150 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar *N*-(quinoxalin-6-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo (8,4 g, rendimiento del 47 %). ESI MS: m/z 188,1 $[M+H]^+$.

25 d. *N*-Metil-*N*-(quinoxalin-6-il)acetamida

A una solución de *N*-(quinoxalin-6-il)acetamida (8,0 g, 0,043 mol) en THF (120 ml) se le añadió hidruro sódico (60 %> en peso en aceite mineral, 3,42 g, 0,086 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió yodometano (7,28 g, 0,051 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cuidadosamente agua (60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos se secaron sobre

sulfato sódico y se concentraron para dar *N*-metil-*N*-(quinoxalin-6-il)acetamida en forma de un sólido de color pardo (8,04 g, rendimiento del 93 %). ESI MS: m/z 202,1 [M+H]⁺.

e. *N*-Metil-5-nitroquinoxalin-6-amina

5 A una solución de *N*-metil-*N*-(quinoxalin-6-il)acetamida (4,02 g, 0,02 mol) en DCM (60 ml) se le añadió una solución de nitrato potásico (4,02 g, 0,04 mol) en ácido sulfúrico (10 ml) se enfrió a 0 °C. Después, la mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH ~9 con una solución acuosa saturada de NaOH. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1 para dar *N*-metil-5-nitroquinoxalin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, rendimiento del 35 %). ESI MS: m/z 205,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H).

f. *N*⁶-Metilquinoxalin-5,6-diamina

15 A una solución de *N*-metil-5-nitroquinoxalin-6-amina (1,3 g, 6,4 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron hidrazina hidrato (1,27 g, 25,5 mmol) y Ni Raney (0,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*⁶-metilquinoxalin-5,6-diamina en forma de un sólido de color negro (1,14 g, rendimiento del 100 %). ESI MS: m/z 175,1 [M+H]⁺.

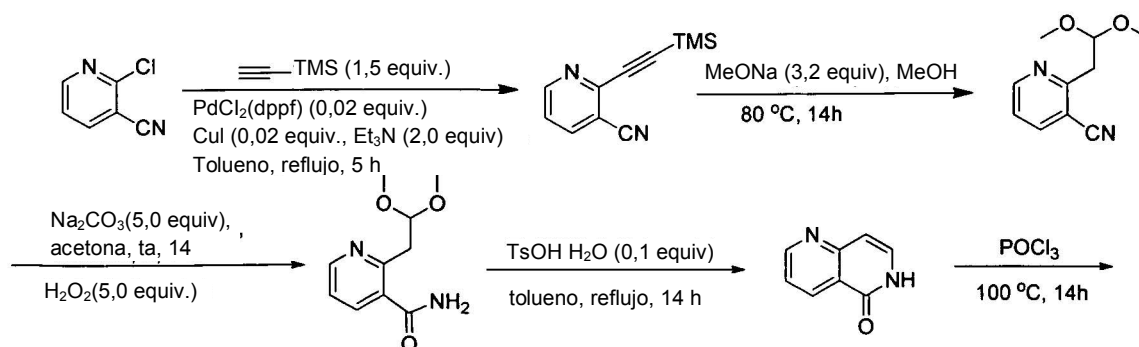
g. (3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinoxalin-2-il)metanol

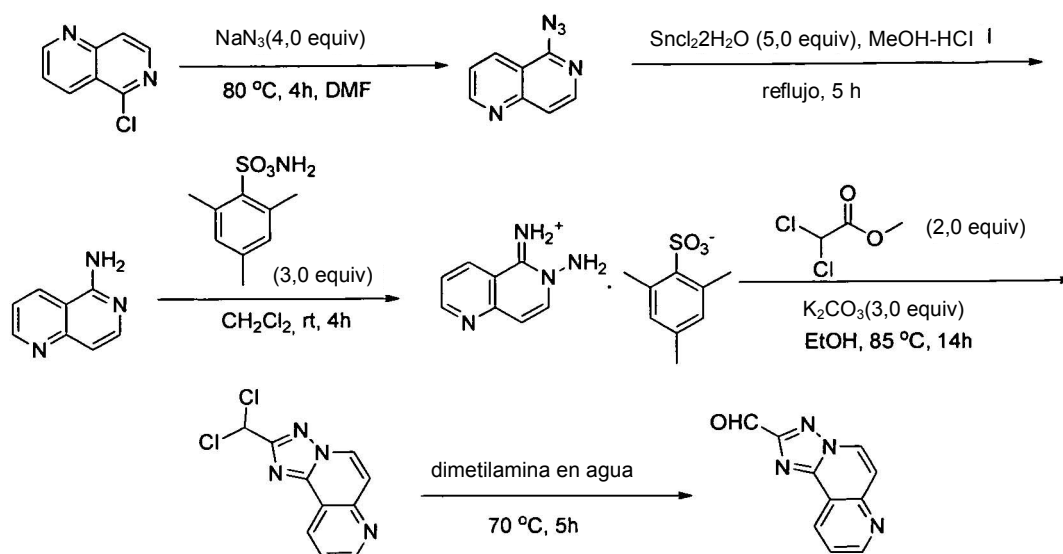
20 Una mezcla de *N*⁶-metilquinoxalin-5,6-diamina (1,14 g, 6,4 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (486 mg, 6,4 mmol) se agitó a 110 °C durante 2 h. Después, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 30:1 para dar (3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinoxalin-2-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo (880 mg, rendimiento del 39 %). ESI MS: m/z 215,1 [M+H]⁺.

h. 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinoxalin-2-carbaldehído

25 A una solución de (3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinoxalin-2-il)metanol (880 mg, 4,03 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (IV) activado (3,5 g, 40,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 30:1 para dar 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinoxalin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (310 mg, rendimiento del 36 %). ESI MS: m/z 213,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,25 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H).

30 13. Procedimiento General M





a. 2-((Trimetilsilil)etnil)nicotinonitrilo

A una solución de 2-cloronicotinonitrilo (21,6 g, 156 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (2,3 g, 3,12 mmol), yoduro de cobre (I) (594 mg, 3,12 mmol), trietilamina (32 ml, 312 mmol) y etiniltrimetilsilano (23 g, 234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se le añadieron 40 ml de agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de PE/EtOAc v/v 40:1, 20:1, 10:1, 5:1 para producir 2-((trimetilsilil)etnil)nicotinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (19,14 g, rendimiento del 61 %). ESI MS: *m/z* 201 [M+H]⁺.

b. 2-(2,2-Dimetoxietil)nicotinonitrilo

A una solución de 2-((trimetilsilil)etnil)nicotinonitrilo (19,14 g, 95,7 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió metanolato sódico (16,5 g, 306,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C durante 14 h en una atmósfera de N₂. Después de la eliminación del MeOH, el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM para producir 2-(2,2-dimetoxietil)nicotinonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (13,76 g, rendimiento del 75 %). ESI MS: *m/z* 193 [M+H]⁺.

c. 2-(2,2-Dimetoxietil)nicotinamida

Una mezcla de 2-(2,2-dimetoxietil)nicotinonitrilo (7 g, 36,42 mmol), Na₂CO₃ acuoso (3 N, 145 ml), H₂O₂ (15 %, 145 ml) en acetona (73 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de la eliminación de acetona, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 1:1 y con EtOAc para producir 2-(2,2-dimetoxietil)nicotinamida en forma de un sólido (6 g, rendimiento del 78 %). ESI MS: *m/z* 211 [M+H]⁺, 233 [M+Na]⁺.

d. 1,6-Naftiridin-5(6H)-ona

Una mezcla de 2-(2,2-dimetoxietil)nicotinamida (8,33 g, 39,7 mmol) y TsOH·H₂O (940 mg) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 14 h. El tolueno se eliminó a presión reducida, después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 1:1 con EtOAc para producir 1,6-naftiridin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (3,87 g, rendimiento del 66 %). ESI MS: *m/z* 147 [M+H]⁺.

e. 5-Cloro-1,6-naftiridina

Una solución de 1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona (500 mg, 3,42 mmol) en POCl₃ (10 ml) se agitó a 100 °C durante 14 h. Se eliminó POCl₃ a presión reducida. El residuo se disolvió con DCM (40 ml), y la solución se agitó a 0 °C. Después, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ acuoso para ajustar el pH a 6-7. Después, la fase orgánica se separó de la fase acuosa, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-cloro-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo (533 mg, rendimiento del 95 %). ESI MS: *m/z* 165 [M+H]⁺.

f. 5-Azido-1,6-naftiridina

Una solución de 5-cloro-1,6-naftiridina (500 mg, 3,04 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió azida sódica (592 mg, 9,12 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para eliminar un sólido de color blanco. El filtrado se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera (5 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir 5-azido-1,6-naftiridina en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (500 mg, rendimiento del 96 %). ESI MS: *m/z* 172 [M+H]⁺.

g. 1,6-Naftiridin-5-amina

Una solución de 5-azido-1,6-naftiridina (3,2 g, 18,7 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió SnCl₂·2H₂O (21 g, 93,6 mmol) seguido de la adición de HCl concentrado (10 ml), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se neutralizó con NaHCO₃ sat. para ajustar el pH a 7-8. La mezcla se filtró, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir 1,6-naftiridin-5-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,20 g, rendimiento del 81 %). ESI MS: *m/z* 146 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,91 (dd, ¹J = 1,6 Hz, ²J = 4,8 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, ¹J = 4,8 Hz, ²J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (a, 2H), 6,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

h. 6-Amino-1,6-naftiridin-5(6*H*)-iminio-2,4,6-trimetilbencenosulfonato

A ácido trifluoroacético (10 ml), agitado a 0 °C, se le añadió mesitilsulfoniloxicarbamato de *terc*-butilo (6,50 g, 20,6 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en hielo-agua (10 ml). Se formó un precipitado de color blanco, que se filtró y se recogió. El precipitado de color blanco se disolvió en DCM (20 ml), y se secó con Na₂SO₄. A la solución de DCM se le añadió 1,6-naftiridin-5-amina (1,0 g, 6,88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con Et₂O (3 x 15 ml). El sólido de color amarillo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,30 g). ESI MS: *m/z* 161 [M+H]⁺.

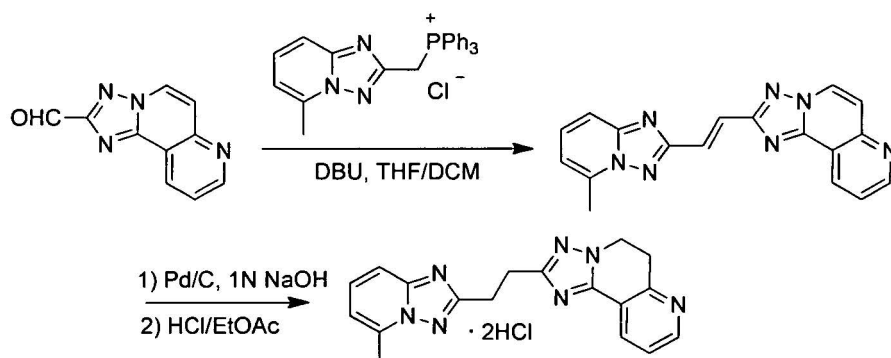
i. 2-(Diclorometil)-[1,2,4]triazolo[5,1-*f*][1,6]naftiridina

Una mezcla de 6-amino-1,6-naftiridin-5(6*H*)-iminio-2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato (3,30 g, 9,17 mmol), 2,2-dicloroacetato de metilo (3,93 g, 27,5 mmol) y K₂CO₃ (3,80 g, 27,5 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 14 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (5 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM como eluyente para producir 2-(diclorometil)-[1,2,4]triazolo[5,1-*f*][1,6]naftiridina en forma de un sólido de color blanco (500 mg, rendimiento del 29 %). ESI MS: *m/z* 253, 255 [M+H]⁺.

j. [1,2,4]Triazolo[5,1-*f*][1,6]naftiridin-2-carbaldehído

Un tubo para microondas se cargó con una mezcla de 2-(diclorometil)-[1,2,4]triazolo[5,1-*f*][1,6]naftiridina (180 mg, 0,71 mmol) en dimetilamina en agua (5 ml, 33 % en peso en agua) y se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 5 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 100/1 y 50/1) para producir [1,2,4]triazolo[5,1-*f*][1,6]naftiridin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento del 60 %). ESI MS: *m/z* 199 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H).

14. Procedimiento General N



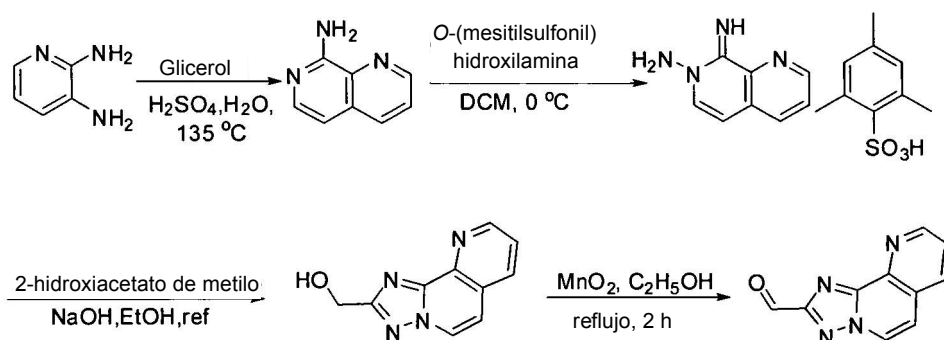
a. (E)-2-(2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[5,1-a]piridin-2-il)vinil)-[1,2,4]triazolo[5,1-f][1,6]naftiridina

5 A una solución de [1,2,4]triazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-2-carbaldehído (20 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de ((5-metil-[1,2,4]triazolo[5,1-a]piridin-2-il)metil)trifenilfosfonio (49 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml), seguido de la adición de DBU (45 mg, 0,3 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (15 ml). La mezcla se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 52 %). ESI MS: *m/z* 328 [M+H]⁺.

10 b. 2-(2-(5-Metil-[1,2,4]triazolo[5,1-a]piridin-2-il)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[5,1-f][1,6]naftiridina

15 A una solución de (E)-2-(2-(5-metil-[1,2,4]triazolo[5,1-a]piridin-2-il)vinil)[1,2,4]triazolo[5,1-f][1,6]naftiridina (17 mg, 0,52 mmol) en MeOH (3 ml) y NaOH acuoso (1 N, 1 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (17 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se desgasificó tres veces seguido del tratamiento con H₂ durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se sometió a purificación por HPLC prep. para dar una base libre del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El sólido se trituró con una solución de HCl (gas) en EtOAc (2 ml) para proporcionar la sal di-HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,83 mg, rendimiento del 37 %). ESI MS: *m/z* 332 [M+H]⁺.

15.Procedimiento General O



20 a. 1,7-Naftiridin-8-amina

25 Una mezcla de piridin-2,3-diamina (5,0 g, 45,9 mmol), glicerol (21,1 g, 229 mmol), 3-nitrobenzenosulfonato sódico (20,6 g, 91,7 mmol), ácido sulfúrico (20 ml) y agua (30 ml) se calentó a 135 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo/agua (150 g). La mezcla se ajustó a pH ~9 con una solución acuosa saturada de NaOH. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con PE/EtOAc v/v 2:1) para dar 1,7-naftiridin-8-amina en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, rendimiento del 39 %). ESI MS: *m/z* 146,1 [M+H]⁺

b. 8-Imino-1,7-naftiridin-7(8H)-amina-2,4,6-trimetilbenzenosulfonato

A una solución de 1,7-naftiridin-8-amina (600 mg, 4,13 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió una solución de (9-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (2,7 g, 12,4 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El precipitado se filtró y se recogió para dar 8-imino-1,7-naftiridin-7(8*H*)-amina-2,4,6-trimetilbencenosulfonato en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, rendimiento del 67 %). ESI MS: m/z 161,1 [M+H]⁺.

5 c. [1,2,4]Triazolo[1,5-*h*][1,7]naftiridin-2-ilmetanol

A una suspensión de 8-imino-1,7-naftiridin-7(*H*)-amina-2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato (1,2 g, 2,83 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió NaOH (227 mg, 5,67 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió 2-hidroxiacetato de metilo (773 mg, 8,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 30:1) para dar [1,2,4]triazolo[1,5-*h*][1,7]naftiridin-2-ilmetanol en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, rendimiento del 49 %). ESI MS: m/z 201,1 [M+H]⁺.

10

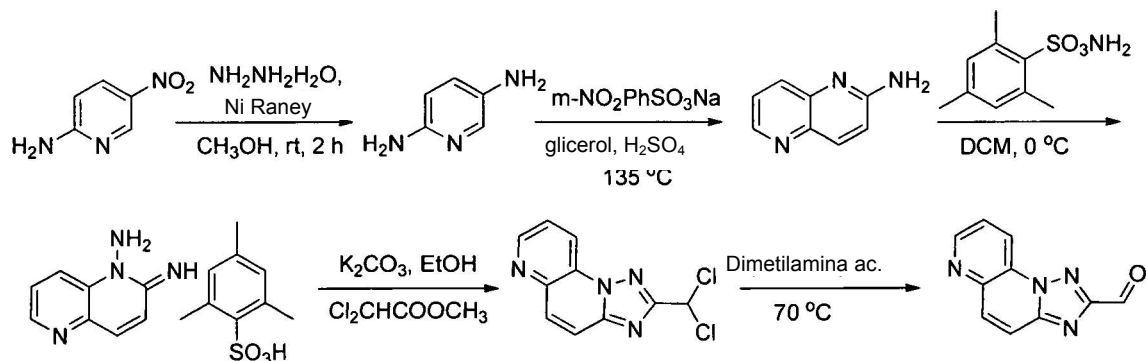
d. [1,2,4]Triazolo[1,5-*h*][1,7]naftiridin-2-carbaldehído

A una solución de [1,2,4]triazolo[1,5-*h*][1,7]naftiridin-2-ilmetanol (280 mg, 1,4 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió dióxido de manganeso (IV) activado (1,21 g, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar [1,2,4]triazolo[1,5-*h*][1,7]naftiridin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, rendimiento del 88 %). ESI MS: m/z 199,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1H), 9,16(dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 4,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

15

16. Procedimiento General P

20



a. Piridin-2,5-diamina

A una solución de 5-nitropiridin-2-amina (6,95 g, 50,0 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron hidrazina hidrato (5,00 g, 100,0 mmol) y Ni Raney (700 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color oscuro (5,2 g, rendimiento del 68 %). ESI MS: m/z 110 [M+H]⁺.

25

b. 1,5-Naftiridin-2-amina

Una mezcla de piridin-2,5-diamina (5,2 g, 33,9 mmol), glicerol (15,6 g, 169,5 mmol), 3-nitrobenzenosulfonato sódico (15,2 g, 67,8 mmol), ácido sulfúrico (20 ml) y agua (30 ml) se calentó a 135 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo/agua (150 g). El pH de la mezcla se ajustó a ~9 con una solución acuosa saturada de NaOH. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 20:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, rendimiento del 41 %). ESI MS: m/z 146 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50 (dd, $J = 1,6$ Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 4,0$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,72 (s, 2H).

30

35

c. 1-Amino-1,5-naftiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato

A una solución de 1,5-naftiridin-2-amina (2,0 g, 13,8 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de O-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (8,9 g, 41,3 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. El precipitado se filtró y se recogió para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g, rendimiento del 85 %). ESI MS: m/z 161 $[M+H]^+$.

5 d. 2-(Diclorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,5]naftiridina

Una suspensión de 1-amino-1,5-naftiridin-2(1*H*)-iminio-2,4,6-trimetil-bencenosulfonato (producto en bruto de la etapa anterior, 3,0 mmol), 2,2-dicloroacetato de metilo (0,86 g, 6,0 mmol) y carbonato potásico (0,62 g, 4,5 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2 % v/v en DCM) para dar el compuesto del título en forma un sólido de color púrpura (300 mg, rendimiento del 39 %). ESI MS: m/z 253, 255 $[M+H]^+$.

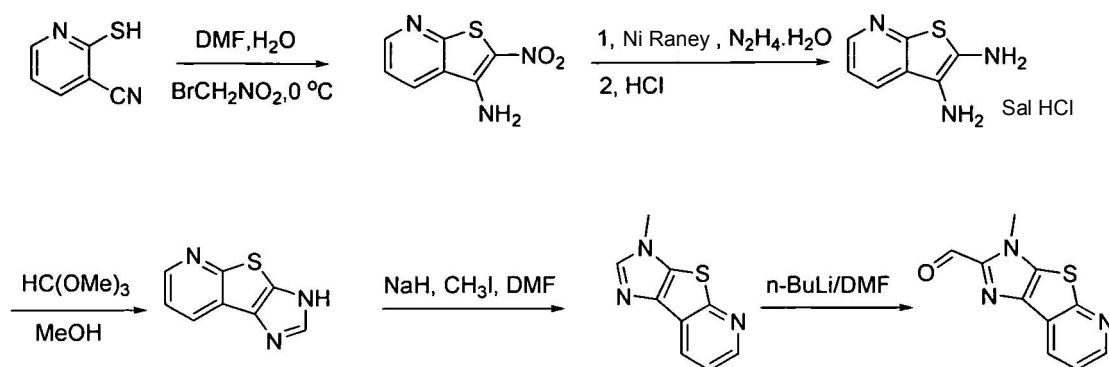
10

e. [1,2,4]Triazolo[1,5-a][1,5]naftiridin-2-carbaldehído

Una suspensión de 2-(diclorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,5]naftiridina (115 mg, 0,455 mmol) en dimetilamina acuosa (3 ml, 33 % en peso en agua) se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de un lecho corto cargado con gel de sílice para eliminar las impurezas básicas, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg, rendimiento del 72 %). ESI MS: m/z 199 $[M+H]^+$.

15

17. Procedimiento General Q



20 a. 2-Nitrotieno[2,3-*b*]piridin-3-amina

A una solución de 2-mercaptopyridin-3-nitrilo (1 g, 7,4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,88 g, 22 mmol) en agua (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min, después se añadió gota a gota bromonitrometano (2 g, 14,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, se diluyó con agua (100 ml), y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (20 ml x 3) para dar un sólido de color amarillo (1,1 g, rendimiento del 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 196 $[M+H]^+$.

25

b. Sal HCl tieno[2,3-*b*]piridin-2,3-diamina

A una suspensión de 2-nitrotieno[2,3-*b*]piridin-3-amina (1,1 g, 5,6 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió Ni Raney (1 g), seguido de la adición lenta de $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,4 g, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente una solución de HCl en EtOAc (1 M, 18 ml, 18 mmol), y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml x 3), después se secó a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2,7 g). ESI MS: m/z 166 $[M+H]^+$.

30

c. 3*H*-Tieno[2,3-*b*]piridina[2,3-*d*]imidazol

Una suspensión de sal HCl tieno[2,3-*b*]piridin-2,3-diamina (2,7 g, en bruto de la etapa anterior, 5,6 mmol) y ortoformato de metilo (3 ml) en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche, después se concentró para dar el residuo en bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (900 mg, rendimiento del 92 %). ESI MS: m/z 176 $[M+H]^+$.

35

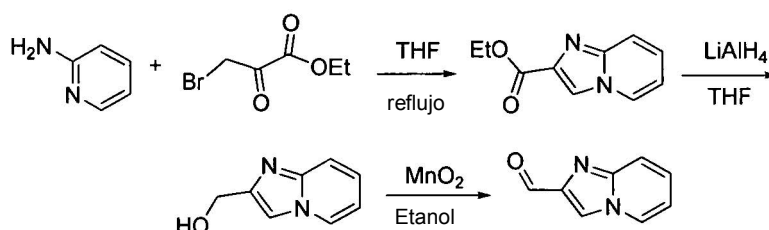
d. 3-Metil-3*H*-tieno[2,3-*b*]piridina[2,3-*d*]imidazol

A una solución de 3*H*-tieno[2,3-*b*]piridina[2,3-*d*]imidazol (900 mg, 5,14 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió lentamente hidruro sódico (60 % en peso en aceite mineral, 412 mg, 10,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h, después se trató con yoduro de metilo (730 mg, 5,14 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (15 ml x 3), salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (194 mg, rendimiento del 20 %). ESI MS: *m/z* 190 [M+H]⁺.

e. 3-Formiol-3*H*-tieno[2,3-*b*]piridina[2,3-*d*]imidazol

A una solución enfriada previamente de 3-metil-3*H*-tieno[2,3-*b*]piridina[2,3-*d*]imidazol (57 mg, 0,3 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,48 ml, 1,2 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después, la mezcla se trató con una solución de DMF (44 mg, 0,6 mmol) en THF (0,5 ml) a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (5 ml), se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (50 mg, rendimiento del 51 %). ESI MS: *m/z* 218 [M+H]⁺. Véase, por ejemplo, *J. Het. Chem.*, 1975, 119-22; *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 626-33.

18. Procedimiento General R



a. Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo

Una solución de 2-aminopiridina (5,0 g, 53,2 mmol) en THF (150 ml) se trató con bromopiruvato de etilo (10,32 g, 57,0 mmol) a temperatura ambiente seguido de calentamiento de la mezcla a reflujo durante 16 h. El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con THF (10 ml). La recristalización de los sólidos en EtOH en ebullición (20 ml) dio imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo (6,10 g, rendimiento del 60 %). ESI MS: *m/z* 191 [M+1]⁺. Véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3914-29.

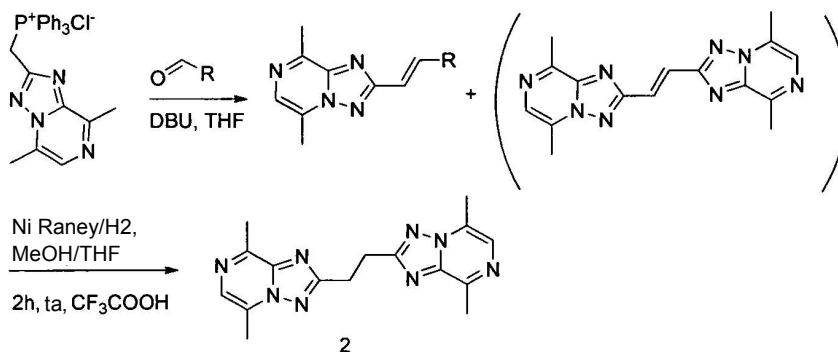
b. Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetanol

A una solución enfriada con hielo de imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxilato de etilo (6,1 g, 32 mmol) en THF seco (300 ml) se le añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (LAH) (2,4 g, 64 mmol), y la temperatura se mantuvo a <5 °C durante 2 h. Se añadieron lentamente THF y agua (50 ml, 1:1 v/v) y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (60 ml), y se lavó con salmuera (10 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, y el disolvente se eliminó para dar el compuesto del título (4,3 g, rendimiento del 90 %). ESI MS: *m/z* 149 [M+H]⁺.

c. Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbaldehído

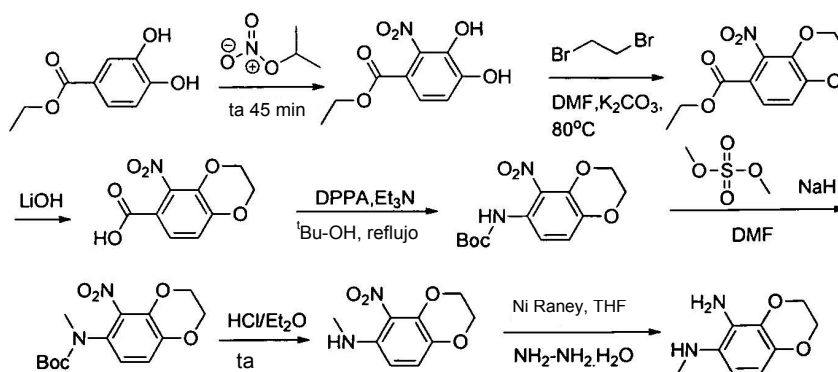
A una solución de imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetanol (3,0 g, 20 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (8,8 g, 100 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo en agua al 25 % v/v, con NH₃·H₂O al 0,01 % para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: *m/z* 147 [M+H]⁺.

19. Procedimiento General S



Se preparó triazolopirazina dimerizada mediante el siguiente procedimiento: el reactivo de Wittig preparado a partir del Procedimiento General J se empleó como el material de partida. En el transcurso de una reacción posterior con un haluro de arilo (RCHO), la triazolopiridina dimerizada se formó como un subproducto con un rendimiento de aproximadamente el 20 %. El subproducto de olefina se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna y se redujo usando protocolos convencionales para proporcionar el compuesto dimérico.

20. Procedimiento General T



a. 3,4-Dihidroxi-2-nitrobenzoato de etilo

A una solución de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (9,5 g, 52,2 mmol), nitrato de isopropilo (13,5 g, 130,5 mmol), e hidrogenosulfonato de tetrabutilamonio (0,884 g, 2,61 mmol) en DCM (100 ml), se le añadió lentamente ácido sulfúrico (14,25 g, 145,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min, después se inactivó con hielo/agua (150 ml), y se extrajo con DCM (150 ml x 2). Los extractos se combinaron, y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 20 % v/v en PE) para dar 3,4-dihidroxi-2-nitrobenzoato de etilo (4,97 g, rendimiento del 40 %). ESI MS: m/z 228 $[M+H]^+$.

b. 5-Nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,4-dihidroxi-2-nitrobenzoato de etilo (4,97 g, 21,9 mmol), 1,2-dibromoetano (6,70 g, 43,8 mmol), y carbonato potásico (6,04 g, 43,8 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió hielo/agua (100 ml), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos se combinaron y se secaron, y el disolvente se eliminó. El producto se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 10 % v/v en PE) para dar 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxilato de etilo (4,30 g, rendimiento del 78 %). ESI MS: m/z 254 $[M+H]^+$.

c. Ácido 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico

Una mezcla de 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxilato de etilo (4,30 g, 17,0 mmol) e hidróxido de litio (2,86 g, 68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, el acetonitrilo se eliminó, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos se combinaron y se secaron, y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI MS: m/z 226 $[M+H]^+$.

d. 5-Nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilcarbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de ácido 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-carboxílico (3,80 g, 16,9 mmol), difenilfosforil azida (5,10 g, 18,6 mmol) y trietilamina (1,88 g, 18,6 mmol) en *tert*-butanol (50 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con agua (150 ml x 2), y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 10 % v/v en PE) para dar 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,30 g, rendimiento del 46 %). ESI MS: m/z 297 [M+H]⁺.

e. Metil(5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de 5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,3 g, 7,8 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro sódico (373 mg, 9,3 mmol). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (1,017 g, 9,3 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente agua (40 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (40 ml), la fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y se secó, y el disolvente se eliminó. El producto se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 5 % v/v en PE) para dar metil(5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (2,2 g, rendimiento del 92 %). ESI MS: m/z 311 [M+H]⁺.

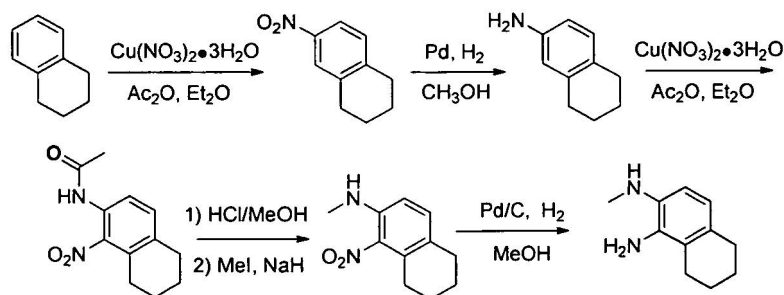
f. *N*-Metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amina

Se agitó metil(5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (2,2 g, 7,1 mmol) en ácido clorhídrico 2,0 M en Et₂O (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se eliminaron para dar *N*-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amina (1,42 g, rendimiento 95 %). ESI MS: m/z 211 [M+H]⁺.

g. *N*-6-Metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5,6-diamina

Una mezcla de *N*-metil-5-nitro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amina (1,42 g, 6,7 mmol) y Ni Raney (192 mg) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota hidrazina hidrato (1,14 g, 22,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtró, y el disolvente se eliminó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice (20 % v/v EtOAc en PE) para dar *N*-6-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-5,6-diamina (1,0 g, rendimiento del 83 %). ESI MS: m/z 181 [M+H]⁺.

25 21. Procedimiento General U



a. 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

A una solución de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (26,4 g, 200 mmol) en Et₂O (200 ml) se le añadieron anhídrido acético (67 ml, 760 mmol) y nitrato cúprico trihidrato (48,4 g, 200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc v/v 100:2) para dar un aceite de color amarillo (5,5 g, rendimiento del 15,6 %) en forma una mezcla de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y 5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, que se usó en la siguiente etapa. ESI MS: m/z 178 [M+H]⁺

b. 5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-amina

A una solución de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 5-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5,5 g, 31,1 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (3,18 g, 3,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, después se reemplazó con una atmósfera de hidrógeno (2 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc v/v 10:1) para dar 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina en forma de un sólido de color blanco (2 g,

rendimiento del 40 %). ESI MS: m/z 148[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 2,69-2,67 (m, 4 H), 1,78-1,75 (m, 4 H).

c. N-(1-Nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

5 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina (2 g, 13,6 mmol) en Et₂O (50 ml) se le añadió anhídrido acético (4,6 ml, 51,7 mmol) y nitrato cúprico trihidrato (3,3 g, 13,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc v/v 5:1) para dar N-(1-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida en forma de un sólido de color blanco (800 mg, rendimiento del 25 %). ESI MS: m/z 235 [M+H]⁺.

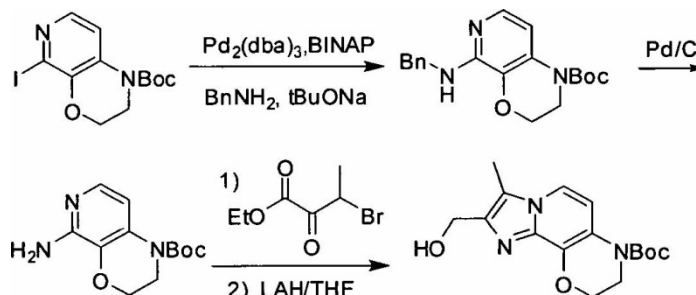
d. N-Metil-1-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

10 Una mezcla de N-(1-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (800 mg, 3,88 mmol) en una solución 10 M de ácido clorhídrico en MeOH se calentaron a reflujo durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se basificó con una solución acuosa 2 N de NaOH a pH 9, y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (20 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió en porciones yodometano (582 mg, 3,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó por hielo (20 g) y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se concentró para dar un sólido de color amarillo (190 mg). ESI MS: m/z 207 [M+H]⁺

e. N²-Metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diamina

20 A una solución de N-metil-1-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina (producto en bruto de la etapa anterior, 190 mg, 0,918 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd al 10 % sobre carbono (98 mg, 0,0918 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y después se reemplazó con una atmósfera de hidrógeno (1 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH v/v 10:1) para dar N²-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diamina en forma de un sólido de color blanco (100 mg, rendimiento del 61 %). ESI MS: m/z 177 [M+H]⁺.

25 22. Procedimiento General V



a. 5-(bencilamino)-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Una mezcla de 5-yodo-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 13,8 mmol), bencilamina (1,776 g, 16,6 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (397 mg, 0,79 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (858 mg, 1,38 mmol), y *terc*-butóxido sódico (2,65 g, 27,6 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 120 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc v/v 1:1) para dar 5-(bencilamino)-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 342 [M+H]⁺.

35 b. 5-Amino-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 Una mezcla de 5-(bencilamino)-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 g, 10,56 mmol) y Pd al 10 % sobre carbono (1,12 g, 1,06 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (2 l) a 35 °C durante 48 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 22 % en agua, con NH₃•H₂O al 0,1 %) para dar 5-amino-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 252 [M+H]⁺.

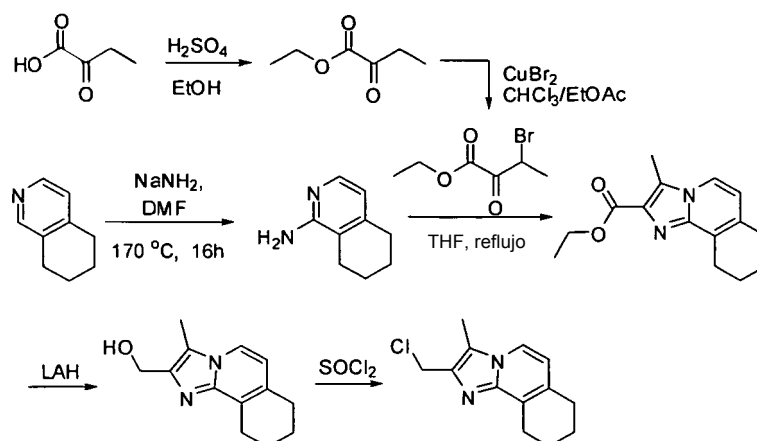
c. 4-(Hidroximetil)-5-metil-13-oxa-3,6,10-triazatriciclo[7,4,0,0^(2,6)]trideca-1(9),2,4,7-tetraeno-10-carboxilato de *terc*-

butilo

A una solución de 5-amino-2,3-dihidropirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 8,37 mmol) en 100 ml de THF se le añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (3,482 g, 16,74 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Después de la eliminación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE v/v 2:1) para dar 4-etil 5-metil-13-oxa-3,6,10-triazatriciclo[7.4.0.0^(2,6)]trideca-1(9),2,4,7-tetraeno-4,10-dicarboxilato de 10-*terc*-butilo (757 mg, rendimiento del 25 %).

A una solución de 4-etil 5-metil-13-oxa-3,6,10-triazatriciclo [7.4.0.0^(2,6)]trideca-1(9),2,4,7-tetraeno-4,10-dicarboxilato de 10-*terc*-butilo (757 mg, 2,09 mmol) en 50 ml de THF se le añadió LAH (2,364 g, 6,27 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió sulfato sódico decahidrato (257 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 15 % en agua, con NH₃•H₂O al 0,1 %) para dar 4-(hidroximetil)-5-metil-13-oxa-3,6,10-triazatriciclo[7,4,0,0^(2,6)]trideca-1(9),2,4,7-tetraeno-10-carboxilato de *terc*-butilo (630 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. ESI MS: *m/z* 320 [M+H]⁺.

23. Procedimiento General W



a. 5,6,7,8-Tetrahidroisoquinolin-1-amina

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (5,0 g, 37,6 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió amida sódica (2,55 g, 63,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a 170 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió NaOH acuoso 2 N (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3), y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH v/v 10:1) para dar 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-amina en forma de un sólido de color amarillo (2,6 g, rendimiento del 46 %). ESI MS: *m/z* 149 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,34 (a, 2H), 2,67 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

b. 2-Oxobutanoato de etilo

A una solución de ácido 2-oxobutanoico (6,0 g, 58,8 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a reflujo. El disolvente se eliminó, y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a ~7 con una solución de NaOH (1 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 2-oxobutanoato de etilo (7,5 g, rendimiento del 98 %). ESI MS: *m/z* 131 [M+H]⁺.

c. 3-Bromo-2-oxobutanoato de etilo

A una suspensión de bromuro cúprico (14,7 g, 66,9 mmol) en EtOAc (150 ml) se le añadió una solución de 2-oxobutanoato de etilo (2,9 g, 22,3 mmol) en cloroformo (75 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h y después se enfrió. El sólido se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/PE v/v 1:1) para dar 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (3,2 g, rendimiento del 47 %). ESI MS: *m/z* 209 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,19 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,42 (m, 3H).

d. 3-Metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-amina (444 mg, 3 mmol) en 10 ml de THF se añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (1,248 g, 6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Después de la eliminación

del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE v/v 4:1) para dar 3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,-a]isoquinolin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (170 mg, rendimiento del 22 %). ESI MS: m/z 259 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,48 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,09 (a, 2H), 2,745 (m, 5H), 1,87 (m, 4H), 1,46 (c, $J = 7,2$ Hz, 3H).

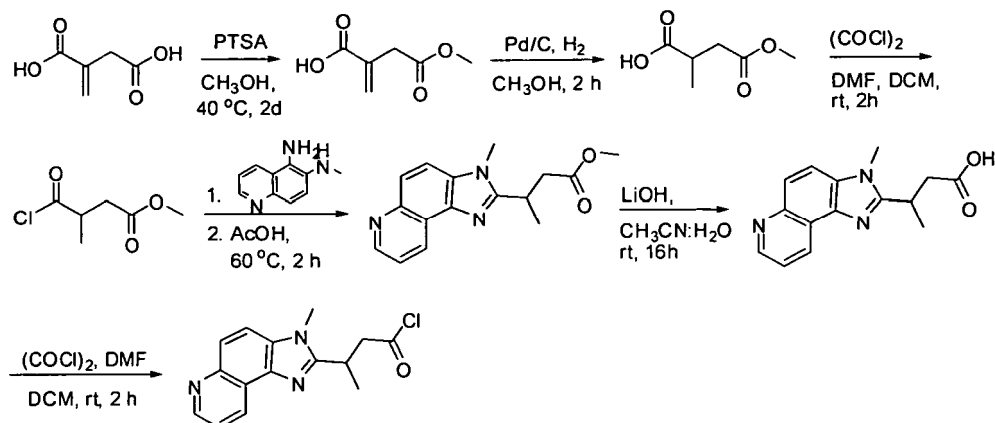
5 e. 3-Metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metanol

A una solución de 3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-carboxilato de etilo (210 mg, 0,81 mmol) en 5 ml de THF se le añadió LAH (920 mg, 2,44 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió sulfato sódico decahidrato (100 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto de (3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metanol (200 mg). ESI MS: m/z 217 $[M+H]^+$. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

f. 2-(Clorometil)-3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolina

El producto en bruto de (3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metanol (200 mg) se disolvió en 5 ml de DCM. A la mezcla se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se secó al vacío para dar 2-(clorometil)-3-metil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[2,1-a]isoquinolina (200 mg). ESI MS: m/z 235 $[M+H]^+$.

24. Procedimiento General X



a. Ácido 4-metoxi-2-metilen-4-oxobutanoico

20 A una solución de ácido 2-metilenosuccínico (5,0 g, 38,4 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonamida (100 mg). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 días. La mezcla se concentró a sequedad. Al residuo se le añadió DCM (200 ml). El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (5,5 g, rendimiento del 99 %). ESI MS: m/z 145,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,17 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (s, 2H).

25 b. Ácido 4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico

A una solución de ácido 4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico (1,44 g, 10,0 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd al 10 % sobre carbono (200 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar el producto en forma de un aceite incoloro (1,4 g, rendimiento del 96 %). ESI MS: m/z 147,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,69 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 2,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 2,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 2,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 1,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

c. 4-Cloro-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

35 A una solución de ácido 4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico (1,2 g, 8,2 mmol) en dicloruro de oxalilo (15 ml) y DCM (15 ml) se le añadió DMF (20 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, rendimiento del 96 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 2,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 2,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 2,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

d. 3-(3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)butanoato de metilo

A una solución de *N*⁶-metilquinolin-5,6-diamina (914 mg, 5,28 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió trietilamina (1,07

g, 10,57 mmol). Una solución de 4-cloro-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (1,3 g, 7,90 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a la solución anterior durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se concentró a sequedad. Al residuo se le añadió ácido acético (10 ml). La solución se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH v/v 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (560 mg, rendimiento del 33 %). ESI MS: m/z 284,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94-8,88 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 3,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 2,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 2,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

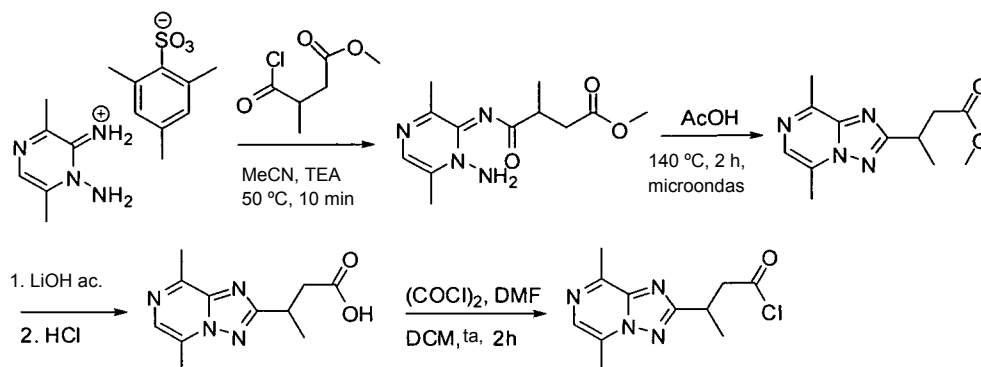
e. Ácido 3-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)butanoico

A una solución de 3-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)butanoato de metilo (560 mg, 1,97 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (8 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (249 mg, 5,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a aproximadamente 8 ml. El pH de la solución se ajustó a ~4 con una solución acuosa 1 N HCl. La mezcla se concentró a sequedad y al residuo se le añadieron 50 ml de DCM/MeOH v/v 10:1. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (480 mg, rendimiento del 90 %). ESI MS: m/z 270,1 $[M+H]^+$.

f. Cloruro de 3-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)butanoilo

A una solución de ácido 3-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)butanoico (200 mg, 0,74 mmol) en cloruro de oxalilo (8 ml) y DCM (8 ml) se le añadió DMF (5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, rendimiento del 75 %). Véase, por ejemplo, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 2000, 294-296; *Tetrahedron Letters*, 2000, 4165-4168.

25. Procedimiento General Y



a. (Z)-4-(1-Amino-3,6-dimetilpirazin-2(1*H*)-ilidenamino)-3-metil-4-oxobutanoato de metilo

A una solución de 2-imino-3,6-dimetilpirazin-1(2*H*)-amina-2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato (2 g, 5,92 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió trietilamina (1,8 g, 17,76 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Se añadió 4-cloro-3-metil-4-oxobutanoato de metilo (1,35 g, 8,23 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min más. Después, la solución se evaporó para dar 1,1 g del producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. ESI MS: m/z 267 $[M+H]^+$.

b. 3-(5,8-Dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)butanoato de metilo

Una solución de 4-(1-amino-3,6-dimetilpirazin-2(1*H*)-ilidenamino)-3-metil-4-oxobutanoato de (Z)-metilo (1,10 g, 4,14 mmol) en ácido acético (15 ml) se agitó a 140 °C durante 2 h en un reactor para microondas. La solución se evaporó para dar 1,15 g del producto en forma de un sólido de color pardo. ESI MS: m/z 248 $[M+H]^+$.

c. Ácido 3-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)butanoico

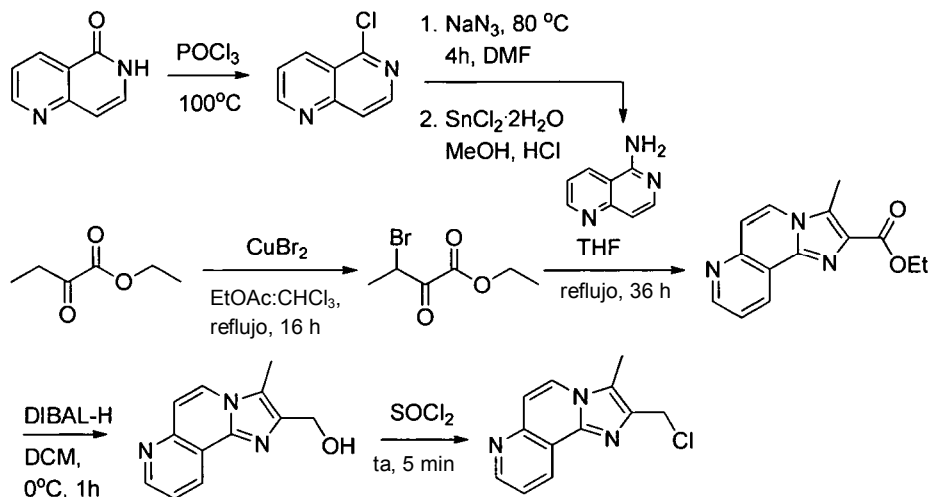
Se agitó 3-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)butanoato de metilo (1,15 g, 4,64 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de litio (15 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Después, el pH de la mezcla se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno acuoso. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 15 % en agua, con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (420 mg, rendimiento del 39 %). ESI MS: m/z 235 $[M+H]^+$.

d. Cloruro de 3-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)butanoílo

A una solución de ácido 3-(5,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)butanoico (200 mg, 0,086 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (3 ml) y DMF (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se evaporó a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color pardo (208 mg, rendimiento del 96 %).

5

26. Procedimiento General Z



a. 5-Cloro-1,6-naftiridina

Una solución de 1,6-naftiridin-5(6H)-ona (3,2 g, 21,9 mmol) en tricloruro de fosforilo (50 ml) se agitó a 100 °C durante una noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se enfrió a 0 °C. Se añadió NaOH (solución acuosa saturada) para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 3,3 g del producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 165 $[M+H]^+$.

10

b. 5-Azido-1,6-naftiridina

A una solución de 5-cloro-1,6-naftiridina (3,3 g, 20,1 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió azida sódica (6,0 g, 88,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después, la mezcla se vertió en agua (120 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para dar 3,4 g del producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. ESI MS: m/z 172 $[M+H]^+$.

15

c. 1,6-Naftiridin-5-amina

A una suspensión de 5-azido-1,6-naftiridina (3,4 g, 19,9 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico (30 ml). Se añadió cloruro estannoso dihidrato (22,5 g, 99,5 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 3,5 h. Se formó un precipitado de color amarillo. La mezcla se filtró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se suspendió en EtOAc (200 ml). Se añadió NaOH (solución acuosa saturada) para ajustar el pH a 9. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml x 6). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 2,0 g del producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 146 $[M+H]^+$.

25

d. 3-Bromo-2-oxobutanoato de etilo

A una suspensión de $CuBr_2$ (20,6 g, 92,3 mmol) en EtOAc (500 ml) se le añadió una solución de 2-oxobutanoato de etilo (4,0 g, 30,7 mmol) en 250 ml de cloroformo. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un líquido de color verde claro (3,8 g).

30

e. 3-Metilimidazo[2,1-f][1,6]naftiridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 1,6-naftiridin-5-amina (700 mg, 4,83 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 3-bromo-2-oxobutanoato de etilo (1,51 g, 7,24 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 36 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (740 mg, rendimiento del 60 %). ESI MS: m/z 256,1 $[M+H]^+$.

35

f. (3-Metilimidazo[2,1-f][1,6]naftiridin-2-il)metanol

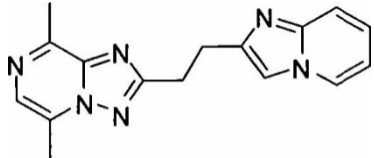
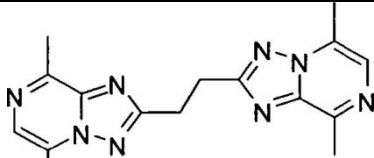
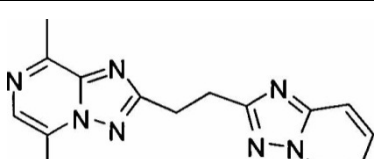
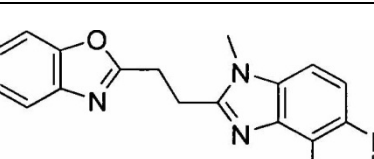
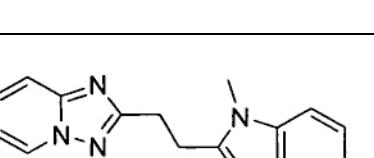
- 5 Una solución de 3-metilimidazo[2,1-f][1,6]naftiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (8 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en ciclohexano, 1,2 ml, 1,2 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadieron lentamente 2 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para interrumpir la reacción. Después, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 42 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo. ESI MS: m/z 214,1 $[M+H]^+$.

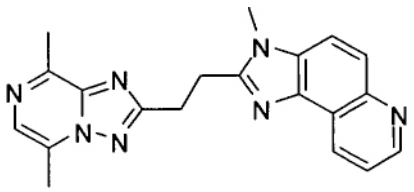
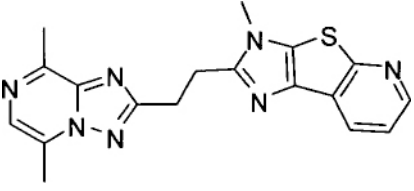
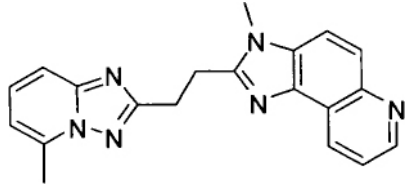
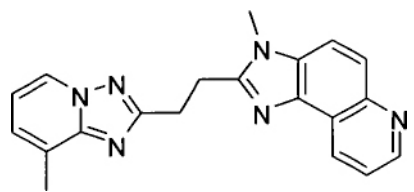
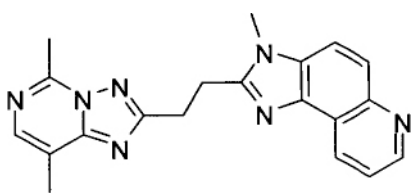
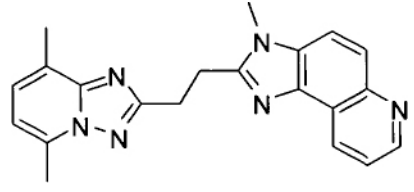
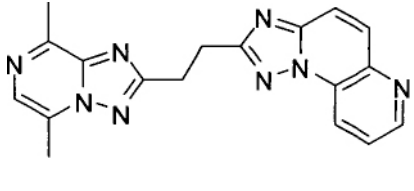
g. 2-(Clorometil)-3-metilimidazo[2,1-f][1,6]naftiridina

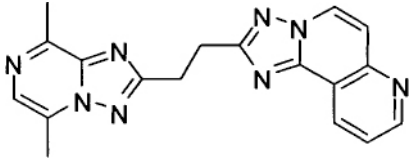
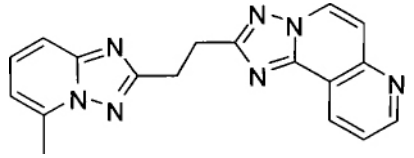
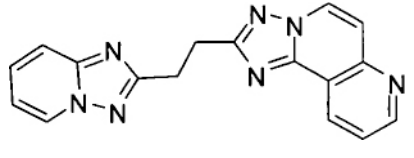
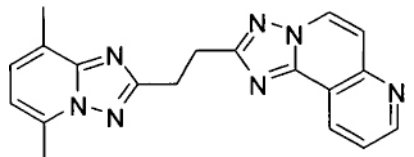
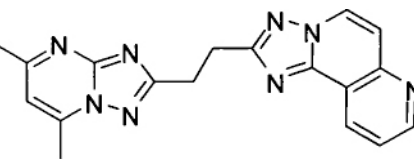
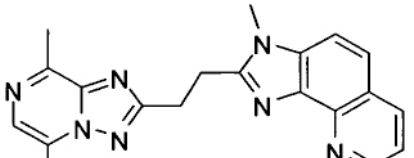
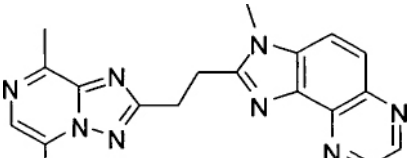
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General W-(f). ESI MS: m/z 232,1 $[M+H]^+$.

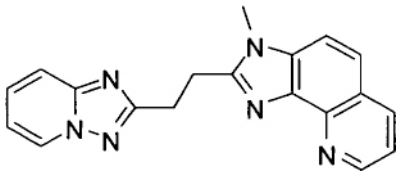
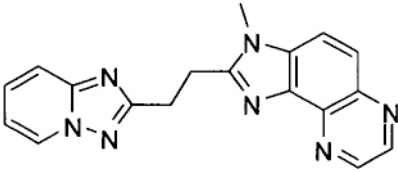
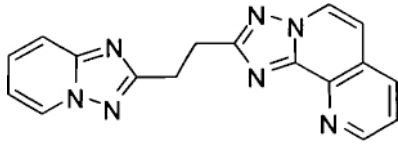
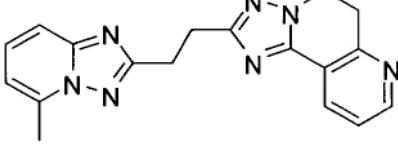
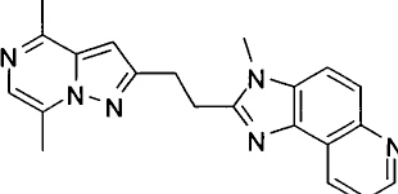
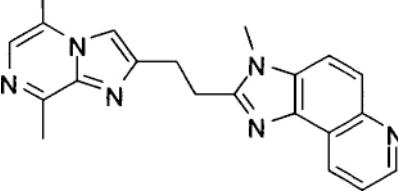
B. Compuestos

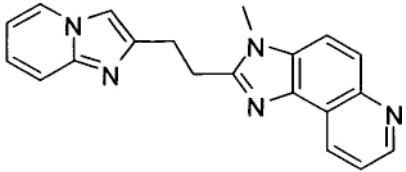
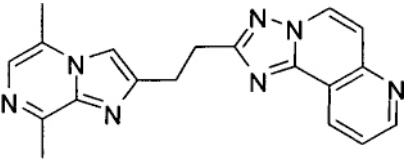
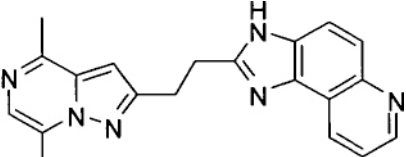
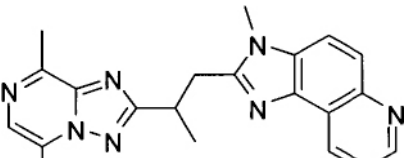
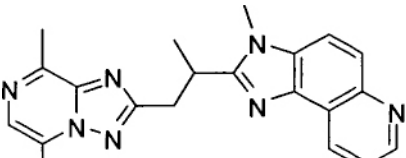
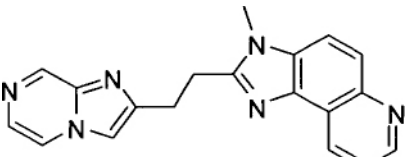
Los siguientes compuestos se prepararon usando los procedimientos anteriores.

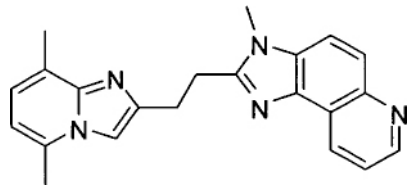
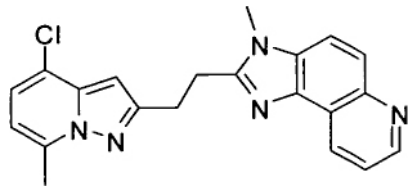
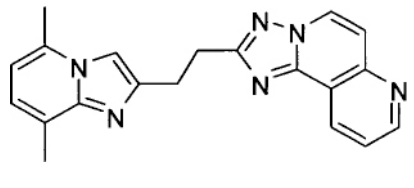
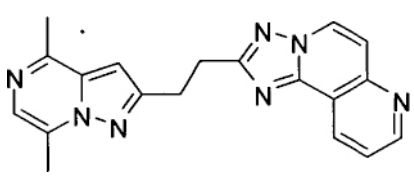
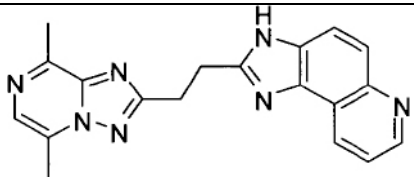
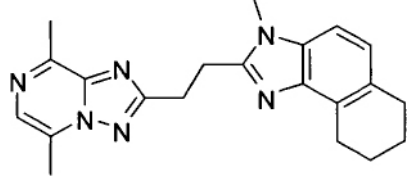
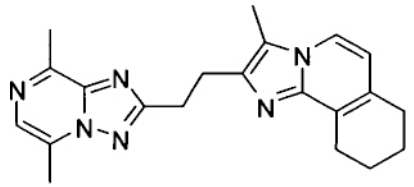
| Compuesto n.º | Estructura | Métodos de preparación | Datos analíticos |
|---------------|---|------------------------|---|
| 1 |  | J, R | LC-MS: m/z 293,1 (MH^+) a 1,29 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,04 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,8, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,73 (td, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 3,52-3,41 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). |
| 2 |  | J, S | LC-MS: m/z 323,1 (MH^+) a 1,27 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,62 (s, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,69 (s, 6H). |
| 3 |  | J, G | MS (ESI): m/z 294 (MH^+); 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,50-8,53 (c, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,67-7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |
| 4 |  | K | LC-MS: m/z 329,2 (MH^+) a 1,28 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,92-8,89 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H). |
| 5 |  | G, K | LC-MS: m/z 329,1 (MH^+) a 0,85 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,95 (ddd, $J = 8,4, 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (dt, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 2H), 6,99 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 4H). |

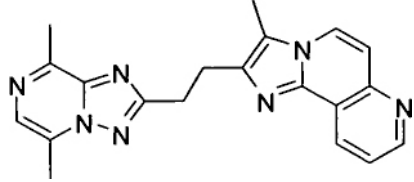
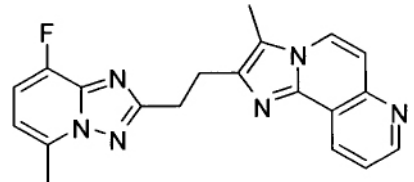
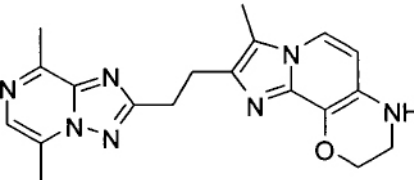
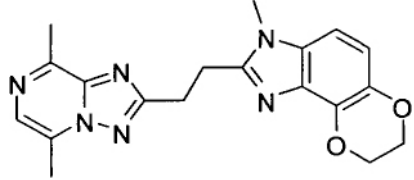
| | | | |
|----|---|------|---|
| 6 |  | J, K | LC-MS: m/z 358,1 (MH^+) a 1,28 min; 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,93 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,80 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,93 (ABC, $J_{AB} = 9,2$ Hz, $V_{AB} = 29$ Hz, 2H), 7,86 (d a, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). |
| 7 |  | J, Q | LC-MS: m/z 364,0 (MH^+) a 1,36 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,29 (d a, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |
| 8 |  | E, K | LC-MS: m/z 343,1 (MH^+) a 1,23 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (ABC, $J_{AB} = 8,8$ Hz, $V_{AB} = 108$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). |
| 9 |  | F, K | LC-MS: m/z 343,0 (MH^+) a 1,09 min; 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,11 (dd, $J = 52, 1,2$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,26 (ABC, $J_{AB} = 9,2$ Hz, $V_{AB} = 104,4$ Hz, 2H), 8,06 (dd, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,69-3,31 (m, 2H), 2,57 (s, 3H). |
| 10 |  | H, K | LC-MS: m/z 358,1 (MH^+) a 1,01 min; 1H RMN ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 8,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (ABC, $J_{AB} = 8,5$ Hz, $V_{AB} = 92,6$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,53 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). |
| 11 |  | D, K | LC-MS: m/z 357,1 (MH^+) a 1,06 min; 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (ABC, $J_{AB} = 4,8$ Hz, $V_{AB} = 22,3$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,61-3,51 (m, 4H), 2,601 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). |
| 12 |  | J, P | LC-MS: m/z 345,1 (MH^+) a 1,30 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,91 (dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 4,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,97 (ABC, $J_{AB} = 10,0$ Hz, $V_{AB} = 88,2$ Hz, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 3,66-3,62 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). |

| | | | |
|----|---|------|---|
| 13 |  | J, M | LC-MS: m/z 345,2 (MH^+) a 1,40 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,04 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). |
| 14 |  | E, M | LC-MS: m/z 330,1 (MH^+) a 1,32 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,03 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (ABc, $J_{AB} = 8,4$ Hz, $V_{AB} = 67,1$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,76 (s, 3H). |
| 15 |  | G, M | LC-MS: m/z 316,1 (MH^+) a 1,24 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,03 (dd, $J = 4,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0, 4,5$ Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 6,96 (dt, $J = 6,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 4H). |
| 16 |  | D, M | LC-MS: m/z 344,1 (MH^+) a 1,48 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,03 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). |
| 17 |  | I, M | LC-MS: m/z 345,1 (MH^+) a 1,23 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). |
| 18 |  | J, K | LC-MS: m/z 358,1 (MH^+) a 1,36 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,00 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (ABc, $J_{AB} = 8,4$ Hz, $V_{AB} = 34,6$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |
| 19 |  | J, L | LC-MS: m/z 359,2 (MH^+) a 0,99 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,87 (ABc, $J_{AB} = 9,2$ Hz, $V_{AB} = 62,1$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |

| | | | |
|----|---|------|--|
| 20 |  | G, K | LC-MS: m/z 329,0 (MH^+) a 1,34 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,01 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (ABc, $J_{AB} = 9,2$ Hz, $V_{AB} = 36,9$ Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H). |
| 21 |  | G, L | MS (ESI): m/z 330 (MH^+); 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,53 (ddd, $J = 0,8, 2,4, 6,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 1,2, 6,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,60 (m, 2H). |
| 22 |  | G, O | LC-MS: m/z 316,0 (MH^+) a 1,22 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,07 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,65 (s a, 4H). |
| 23 |  | E, N | LC-MS: m/z 332,1 (MH^+) a 1,27 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,50-3,46 (m, 4H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). |
| 24 |  | A, K | LC-MS: m/z 357,1 (MH^+) a 1,37 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,01 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,92 (dd, $J = 4,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,86 (ABc, $J_{AB} = 8,8$ Hz, $V_{AB} = 115,7$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59-3,49 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). |
| 25 |  | C, K | LC-MS: m/z 357,1 (MH^+) a 1,26 min; 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,87 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (ABc, $J_{AB} = 9,2$ Hz, $V_{AB} = 21,3$, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49-3,36 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). |

| | | | |
|----|---|------|--|
| 26 |  | B, K | LC-MS: m/z 328,1 (MH^+) a 1,31 min; 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,98 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,81 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,90 (ABC, $J_{AB} = 9,2$ Hz, = 15,0 Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 9,2, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,89 (td, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H). |
| 27 |  | C, M | LC-MS: m/z 344,2 (MH^+) a 1,21 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,04 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,57-3,50 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). |
| 28 |  | A, K | LC-MS: m/z 343,1 (MH^+) a 1,37 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 12,30 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,53 (ddd, $J = 18,0, 7,2, 4,0$ Hz, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |
| 29 |  | Y, K | LC-MS: m/z 372,1 (MH^+) a 1,36 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 4,11 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,73 (dd, $J = 14,8, 7,6$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 14,8, 7,2$ Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). |
| 30 |  | J, X | LC-MS: m/z 372,1 (MH^+) a 1,36 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,96 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 8,86 (dd, $J = 4,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,00 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (dd, $J = 15,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 14,8, 6,8$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). |
| 31 |  | C, K | LC-MS: m/z 329,1 (MH^+) a 1,22 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,96 (dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 4H). |

| | | | |
|----|---|------|---|
| 32 |  | C, K | LC-MS: m/z 356,1 (MH^+) a 1,44 min; 1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,97 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). |
| 33 |  | A, K | LC-MS: m/z 376,1 (MH^+) a 1,81 min; 1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8,97 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,51 (dd, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 4H), 2,69 (s, 3H). |
| 34 |  | C, M | LC-MS: m/z 343,1 (MH^+) a 1,13 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,04 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). |
| 35 |  | A, M | LC-MS: m/z 344,2 (MH^+) a 1,40 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,05 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,58-3,45 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). |
| 36 |  | J, K | LC-MS: m/z 344,2 (MH^+) a 1,18 min; 1H RMN (CD_3OD), 400 MHz): δ 8,75 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,56 (s a, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). |
| 37 |  | J, U | LC-MS: m/z 361,2 (MH^+) a 1,35 min; 1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,00 (ABc, $J_{AB} = 8,4$ Hz, $V_{AB} = 29,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,14 (t ap., $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,88-2,68 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 4H). |
| 38 |  | J, W | LC-MS: m/z 361,1 (MH^+) a 2,08 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,80 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,04 (t ap., $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,72 (t ap., $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,84 |

| | | | |
|----|---|------|---|
| | | | (m, 4H). |
| 39 |  | J, Z | LC-MS: m/z 358,1 (MH^+) a 1,35 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,95-8,85 (m, 1H), 8,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). |
| 40 |  | D, Z | LC-MS: m/z 361,1 (MH^+) a 1,42 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,85 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 9,6, 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 7,6, 4,4$ Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). |
| 41 |  | J, V | LC-MS: m/z 364,1 (MH^+) a 1,28 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,38-3,28 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). |
| 42 |  | J, T | LC-MS: m/z 365,1 (MH^+) a 1,70 min; 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (ABC, $J_{AB} = 8,4$ Hz, $V_{AB} = 29,2$ Hz, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). |

C. Farmacología *in vitro*

En un modo de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir PDE-10A humana. En un modo de realización, las actividades de los compuestos se determinaron usando el ensayo de polarización de fluorescencia Molecular Devices IMAP PDE usando enzima PDE-10 recombinante humana expresada en un sistema baculoviral. En resumen, se añadieron 10 μ l de un compuesto (0,2 nM - 20 μ M) a una placa de color negro de media área de 96 pocillos o una placa de color negro de 384 pocillos junto con 10 μ l de sustrato de cAMP/cGMP marcado con fluoresceína según las instrucciones del fabricante y 10 μ l de enzima PDE (actividad 0,1 U). Después de 40 minutos de incubación a 37 °C, se añadieron 60 μ l de reactivo de unión a IMAP. La placa se leyó a continuación en un Perkin Elmer Victor (480-535 nm). Los datos se analizaron utilizando Prism Software (GraphPad Inc, San Diego, CA).

La potencia de los compuestos proporcionados en el presente documento en un ensayo de inhibición de PDE-10 humana (Cl_{50} de ensayo enzimático) se resume en la tabla a continuación.

$Cl_{50} \leq 0,01 \mu$ M ++++;

$0,01 \leq Cl_{50} \leq 0,1 \mu$ M +++;

15 $0,1 < Cl_{50} \leq 0,5 \mu$ M ++;

$Cl_{50} > 0,5 \mu$ M +.

| Compuesto n.º | Cl_{50} de PDE-10 (μ M) |
|---------------|--------------------------------|
| 1 | +++ |

| | |
|----|------|
| 2 | + |
| 3 | + |
| 4 | ++ |
| 5 | +++ |
| 6 | ++++ |
| 7 | ++++ |
| 8 | ++++ |
| 9 | ++++ |
| 10 | +++ |
| 11 | ++++ |
| 12 | ++ |
| 13 | +++ |
| 14 | +++ |
| 15 | + |
| 16 | ++++ |
| 17 | +++ |
| 18 | ++++ |
| 19 | ++++ |
| 20 | ++ |
| 21 | ++ |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | ++++ |
| 25 | +++ |
| 26 | + |
| 27 | +++ |
| 28 | +++ |
| 29 | ++++ |
| 30 | +++ |
| 31 | + |
| 32 | +++ |
| 33 | ++++ |
| 34 | ++ |
| 35 | +++ |
| 36 | ++++ |
| 37 | ++++ |
| 38 | ++++ |
| 39 | ++++ |
| 40 | ++++ |
| 41 | +++ |
| 42 | ++++ |

Los modos de realización descritos anteriormente pretenden ser meramente ejemplares, y los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de averiguar utilizando nada más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Se considera que todos estos equivalentes están dentro del alcance de la divulgación.

- 5 La mención o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia está disponible como estado de la técnica para esta solicitud. El alcance completo de la divulgación se entiende mejor con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

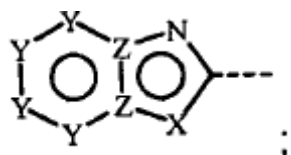
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

A-L-B

(I),

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



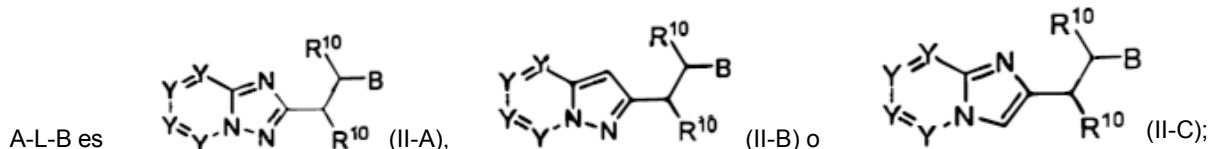
A es

X es (i) N o CR¹; o (ii) O o NR²;

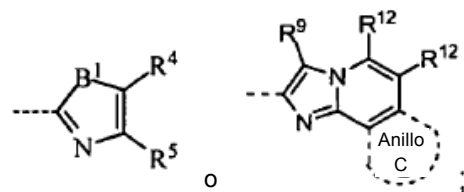
cada Y es independientemente N o CR³;

10 cada Z es independientemente N o C; y

con la condición de que A contenga 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo; de tal forma que



B es



15 B¹ es NR⁸;

cada R³ es independientemente hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆), heteroalquilo (C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico o multicíclico;

20 R⁸ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R⁹ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo, alquenoilo, alcoxi, aminoalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, amido o tiol;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halo o alquilo;

el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros;

25 cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -SR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R¹³ y R¹⁴ están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R¹³ y R¹⁴ junto con el

átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros;

el término "heteroalquilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada estable, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y en uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado;

5 alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, aminoalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo o heterociclilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, (a) alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo y heterociclilo; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), oxo (=O), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c y -S(O)₂NR^bR^c, en las que cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

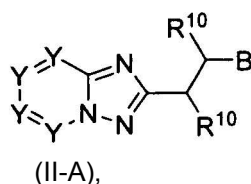
2. El compuesto de la reivindicación 1,

en el que cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o metilo; o

en el que R¹⁰ es hidrógeno; o

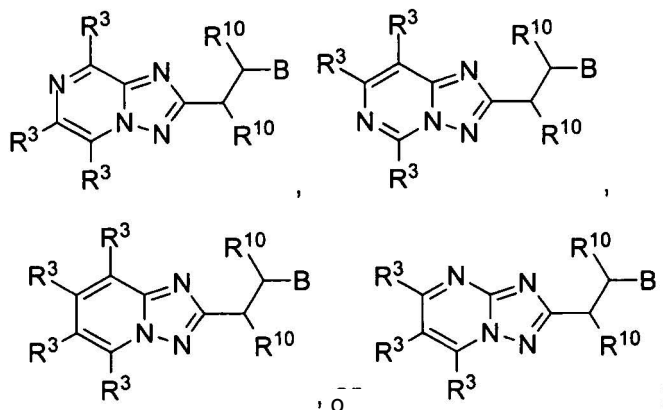
al menos un R¹⁰ es metilo.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula (II-A):



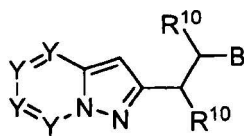
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, de la fórmula:



25 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o en la que cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo; y/o en la que R¹⁰ es hidrógeno.

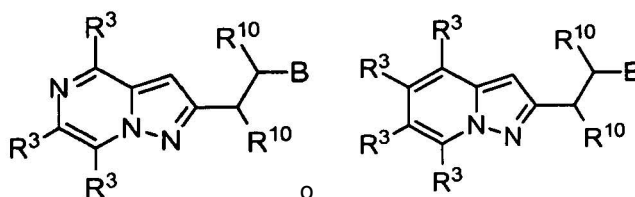
5. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula (II-B):



(II-B),

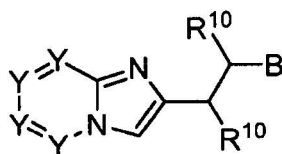
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, de la fórmula:



5 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o en la que cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo; y/o en la que R¹⁰ es hidrógeno.

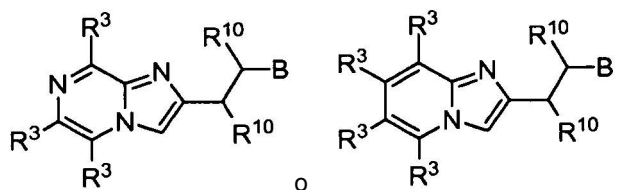
7. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula (II-C):



(II-C),

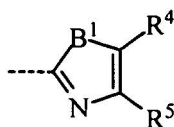
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El compuesto de la reivindicación 7, de la fórmula:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o en la que cada R³ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, CF₃ o halo; y/o en la que R¹⁰ es hidrógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

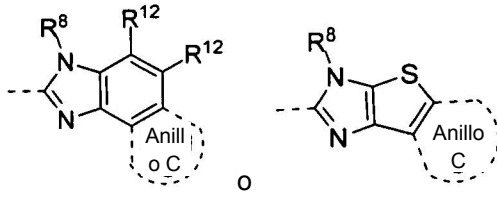


15

en el que B es:

en el que R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo multicíclico y B es un sistema de anillo tricíclico; o

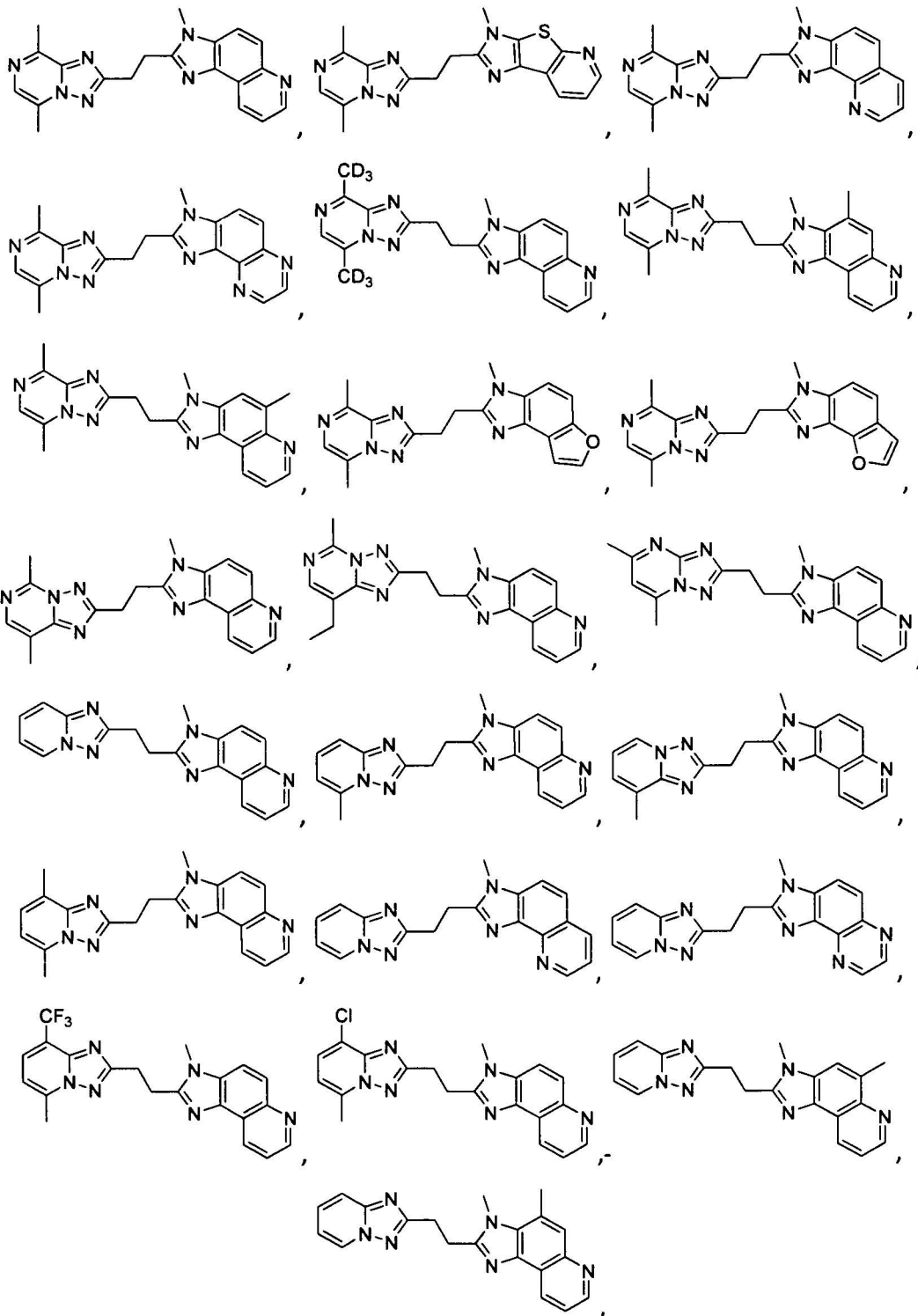
en el que B es:

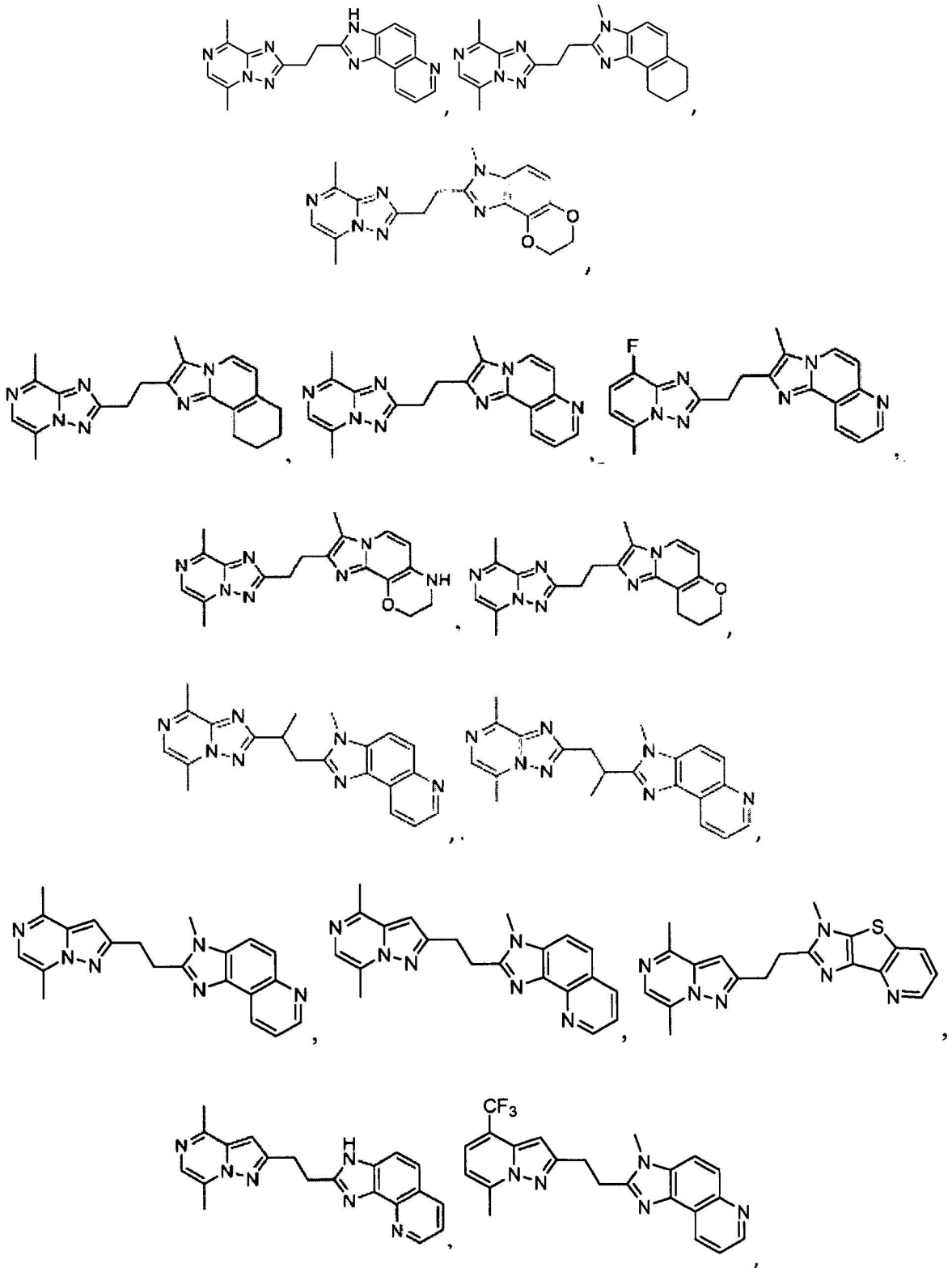


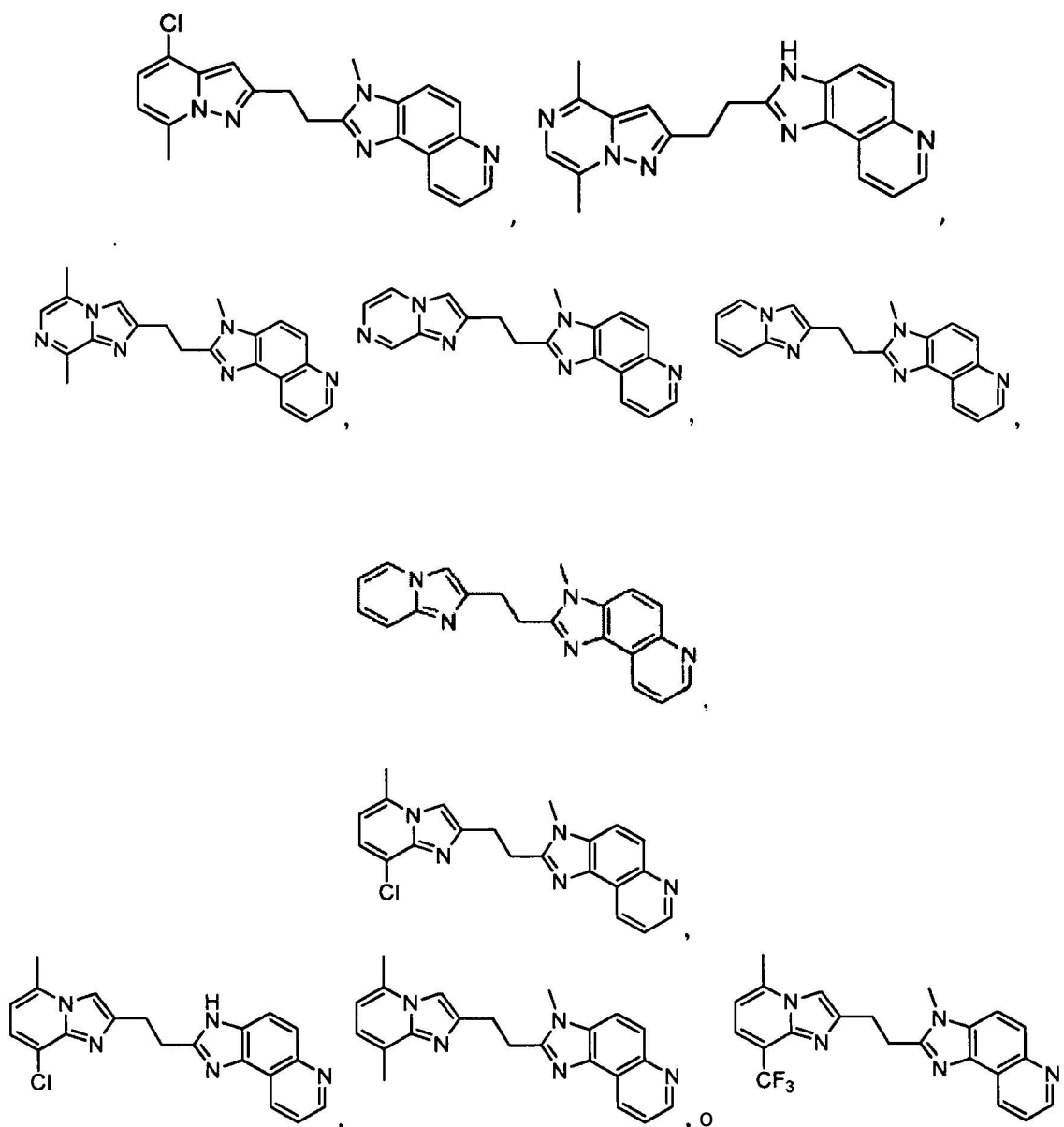
5 en el que el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 5 a 7 miembros; y cada R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -N(R¹³)C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -SR¹³, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; preferentemente en el que R¹² es hidrógeno; en el que cada R¹³ y R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; o, cuando R¹³ y R¹⁴ están ambos unidos a un átomo de nitrógeno, R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 miembros; opcionalmente en el que R⁸ es hidrógeno o metilo, y R⁹ es hidrógeno o metilo; o en el que R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo monocíclico y B es un sistema de anillo bicíclico.

10

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:







o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

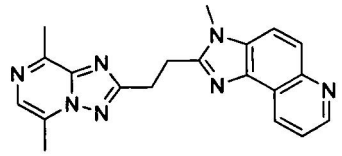
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de un trastorno del SNC o metabólico;

opcionalmente en el que el trastorno es un trastorno neurológico, esquizofrenia, trastorno relacionado con esquizofrenia, trastornos del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, parafrenia, trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípico, trastorno delirante, psicosis, enfermedad con componente de psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, psicosis de Alzheimer, psicosis de Parkinson, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico debido a una condición médica general, trastorno psicoafectivo, agresión, delirio, psicosis excitante, síndrome de Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica, psicosis NOS, convulsión, ataques, agitación, trastorno de estrés postraumático, trastorno de la conducta, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Huntington, enfermedad de

5 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesia, demencia, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, distimia, trastorno afectivo, trastorno afectivo estacional, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, vértigo, dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo en la enfermedad de Parkinson, 10 trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, trastorno del sueño, abuso o dependencia de sustancias, adicción, trastorno alimentario, autismo, obesidad, retención de peso o aumento de peso indeseable, síndrome metabólico, diabetes, diabetes no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada o hiperglucemia, en el que preferentemente el trastorno es esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo, psicosis, depresión o enfermedad de Huntington; y opcionalmente en el que el procedimiento comprende además administrar un segundo agente activo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



15 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.