

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 144**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2013 PCT/IB2013/059754**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072881**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2013 E 13820922 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2917219**

54 Título: **Compuestos heteroaromáticos y su uso como ligandos de dopamina D1**

30 Prioridad:

08.11.2012 US 201261723966 P
23.09.2013 US 201361881218 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

COE, JOTHAM, WADSWORTH;
ALLEN, JOHN, ARTHUR;
DAVOREN, JENNIFER, ELIZABETH;
DOUNAY, AMY, BETH;
EFREMOV, IVAN, VIKTOROVICH;
GRAY, DAVID, LAWRENCE, FIRMAN;
GUILMETTE, EDWARD, RAYMOND;
HARRIS, ANTHONY, RICHARD;
HELAL, CHRISTOPHER, JOHN;
HENDERSON, JACLYN, LOUISE;
MENTE, SCOT, RICHARD;
NASON, DEANE, MILFORD, II;
O'NEIL, STEVEN, VICTOR;
SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI y
XU, WENJIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 649 144 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 heteroaromáticos y su uso como ligandos de dopamina D1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere de forma general a compuestos heteroaromáticos, que son ligandos de dopamina D1, por ejemplo, antagonistas o agonistas parciales de dopamina D1.

Antecedentes de la invención

10 La dopamina actúa sobre las neuronas a través de dos familias de receptores de dopamina, receptores de tipo D1 (D1R) y receptores de tipo D2 (D2R). La familia de receptores de tipo D1 consiste en los receptores D1 y D5 (D1), que se expresan fuertemente en muchas regiones del cerebro. El ARNm del D1 se ha encontrado en el estriado y en el núcleo accumbens. Véanse por ejemplo, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamina receptors: from structure to function", *Physiological Reviews* 78:189-225 (1998).

15 IOS estudios farmacológicos han informado de que los receptores D1 y D5 (D1/D5), concretamente, los receptores de tipo D1, están vinculados a la estimulación de la adenililo ciclasa, mientras que los receptores D2, D3 y D4, concretamente, los receptores de tipo D2, están vinculados a la inhibición de la producción de AMPc Véase, *por ejemplo*, Jose PA, y col., "Dopamine D1 receptor regulation of phospholipase C", *Hypertension Research* 18 Supl 1:S39-42 (1995).

20 Los receptores dopamina D1 están implicados en numerosas funciones neurobiológicas y neurobiológicas. Por ejemplo, los receptores D1 están implicados en diferentes tipos de función de la memoria y plasticidad sináptica. Véanse *por ejemplo*, Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction", *Psychopharmacology* 174(1):3-16 (2004); Castner SA, Williams GV "Tuning the engine of cognition: a focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex", *Brain Cognition* 63(2):94-122 (2007). Además, Los receptores D1 se han implicado en una variedad de trastornos psiquiátricos, neurológicos, neurodesarrollo, neurodegenerativos, ánimo, motivación, metabólicos, cardiovasculares, renales, oftálmicos, endocrino, y/u otros trastornos descritos en el presente documento entre los que se incluyen la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), deterioro cognitivo asociado a tratamiento con antagonistas de D2, TDAI, impulsividad, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia por Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, disfunción sexual, migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, dolor y otros trastornos en un mamífero. Véanse *por ejemplo*, Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 (2000); Surmeier DJ, et. al, "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Research* 183:149-67 (2010); Umrani DN, Goyal RK "Fenoldopam treatment improves peripheral insulin sensitivity and renal function in STZ-induced type2 diabetic rats", *Clin. Exp. Hypertension* 25(4):221-233 (2003); Bina KG y col., "Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice", *Neuroendocrinology* 71(1):68-78 (2000).

45 Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, que incluyen los D1R) se desensibilizan mediante un mecanismo común que implica fosforilación de una quinasa del receptor acoplado a la proteína G (GRK) seguido por la unión a β -arrestina que evita el acoplamiento con la proteína G (y, por tanto, la activación de la proteína G). Véase Louis M. Luttrell et. al., "The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals *J. Cell Sci.*, 115, 455-465 (2002). Por ejemplo, la desensibilización del receptor D1 implica la fosforilación inducida por el antagonista del receptor (es decir, la fosforilación preferente del receptor que está en la conformación ocupada por el agonista) y el reclutamiento de la β -arrestina (unión al receptor de β -arrestina) que impide el acoplamiento a la proteína G y que a su vez conduce a la desensibilización de la señalización de la ruta/activación académica del receptor D1 [lo que se puede medir, por ejemplo, mediante la acumulación/producción del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)]. Véase M. M. Lewis et. al., "Homologous Desensitization of the D1A Dopamine Receptor: Efficacy in Causing Desensitization Dissociates from Both Receptor Occupancy and Functional Potency"; *JPET* 286: 345-353, 1998.

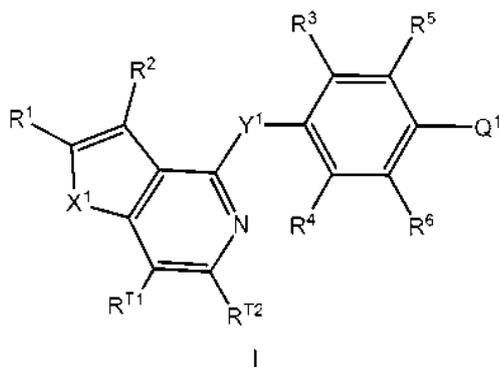
55 Además de su papel bien establecido en la desensibilización del GPCR, las β -arrestinas también pueden permitir la señalización "arrestinérgica" mediada por GPCR actuando como estructura base de las moléculas efectoras posteriores, tales como quinasas reguladas extracelulares (ERK). Véanse; Nikhil M Urs, et. al, "A Dopamine D1 Receptor-Dependent β -Arrestin Signaling Complex Potentially Regulates Morphine-Induced Psychomotor Activation but not Reward in Mice," *Neuropsychopharmacology* (2011) 36, 551-558; Reiter E, et. al, "Molecular mechanism of

beta-arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors, "Annual review of pharmacology and toxicology. 2012;52:179-97; y Allen JA, y col. "Discovery of beta-arrestin-biased dopamine D2 ligands for probing signal transduction pathways essential for antipsychotic efficacy," "Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(45):18488-93.

- 5 Se necesitan agentes nuevos o mejorados que modulen (tal como que agonicen o agonicen parcialmente D1) para desarrollar sustancias farmacéuticas nuevas y más eficaces para tratar enfermedades o dolencias asociadas con la activación desregulada de D1, tales como las que se describen en el presente documento.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona, en parte, un compuesto de Fórmula I:



10

o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en el que:

X¹ es O o S;

Y¹ es O, S o NR^N;

15 Q¹ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N o fenilo, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R⁷ seleccionados independientemente; y el fenilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{7a} seleccionados independientemente;

20 R^{T1} y R^{T2} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, ciclopropilo, fluorociclopropilo, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃) y -C(=O)OH;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I), -CN, -OH, C(=O)OH, C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃), alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -N(R⁸)(R⁹), alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

30 R³ y R⁴ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)OH, C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄) y halógeno, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

35 R⁵ y R⁶ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -N(R⁸)(R⁹), -N(R¹⁰)(C(=O)R¹¹), -C(=O)-N(R⁸)(R⁹), -C(=O)-R¹², -C(=O)-OR¹² y -OR¹³, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -C(=O)-OR¹⁸, -C(=O)H, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵) y -OR¹⁹;

40 o R⁵ y R⁶ junto con los dos átomos de carbono al que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene N, condensado, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que contiene N, condensado, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros, condensado o un anillo de benceno condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

45 R⁷ y R^{7a} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, oxo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, -CH=N-O-(alquilo C₁₋₃),

$-N(R^{14})(R^{15})$, $-N(R^{16})(C(=O)R^{17})$, $-S(=O)_2N(R^{14})(R^{15})$, $-C(=O)N(R^{14})(R^{15})$, $-C(=O)-R^{12}$ $-C(=O)-OR^{18}$ y $-OR^{19}$, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH,

5 $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-N(R^{14})(R^{15})$, $-S$ -(alquilo C_{1-3}), $-S(=O)_2$ -(alquilo C_{1-4}), ariloxi, arilalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C_{1-4} , oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)$ -(alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

10 o dos R^{7a} adyacentes junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado o un anillo de benceno condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} , en el que cada R^{7b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piridin-1-ilo, OH, oxo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

15 R^8 y R^9 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-3} ,

20 cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-3} , $-S$ -alquilo C_{1-3} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-3} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-3} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-3})₂, haloalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

25 o R^8 y R^9 junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-3} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-3})₂, $-CN$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

30 R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados

35 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, oxo, $-S$ -alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R^{12} es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados

40 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OH$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4

45 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-N(R^{14})(R^{15})$, $-C(=O)N(R^{14})(R^{15})$, $-N(R^{16})(C(=O)R^{17})$, $-C(=O)H$, $-C(=O)N(R^{16})(OR^{18})$ $-C(=O)-R^{18}$ $-C(=O)-OR^{18}$, $-O-C(=O)R^{18}$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(hidroxialquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R^{14} y R^{15} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado

50 independientemente entre el grupo que consiste en $-OH$, $-CN$, oxo, $-NHC(=O)$ -(alquilo C_{1-3}), $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-3})₂, $-O$ -(hidroxialquilo C_{1-6}), $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-3} , $-S$ -alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-3} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados

55 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OH$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxialquilo C_{2-4} , oxo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_{1-3})₂, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-3} , $-S$ -alquilo C_{1-3} , $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$ y $-C(=O)$ -alquilo C_{1-3} ;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados

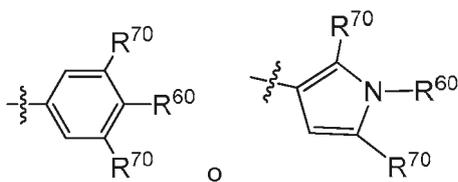
60 independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; R^{18} es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido

65 opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -C(=O)-R¹⁸, -C(=O)-OR¹⁸, -CF₃-CN, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y

R^N se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, heteroarilalquilo y arilalquilo, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilalquilo y arilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

Como se usa en el presente documento, el término "adyacente" al describir las posiciones relativas de dos grupos sustituyentes en una estructura de anillo se refiere a dos grupos sustituyentes que están unidos respectivamente a dos átomos formadores de anillo del mismo anillo, en el que los átomos que forman los dos anillos se conectan directamente a través de un enlace químico. Por ejemplo, en cada una de las siguientes estructuras:



cualquiera de los dos grupos R⁷⁰ es un grupo adyacente de R⁶⁰.

Como se usa en el presente documento, la expresión "n miembros" en la que n es un número entero típicamente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto e el que el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros heteroarilo.

En varios puntos de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de compuestos de la invención se desvelan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, la expresión "alquilo C₁₋₆" está específicamente destinada a incluir metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆. Para otro ejemplo, la expresión "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" esta específicamente destinada a incluir cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 10, por ejemplo, de 1 a 6, átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₆", así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆) se refiere a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo), opcionalmente sustituidos con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados. La expresión "alquilo C₁₋₄" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono (es decir metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo). La expresión "alquilo C₁₋₃" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 3 átomos de carbono

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alqueno tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alqueno C₂₋₆" significa radicales insaturados, de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares, opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo alqueno, el grupo alqueno puede existir como la forma E pura, la forma Z pura o cualquier mezcla de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquino tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquino C₂₋₆" se usa en el presente documento para significar radicales alquino de cadena de hidrocarburos lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple, opcionalmente sustituidos con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo, monocíclico o bicíclico (tal como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado (por ejemplo, monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o bicíclicos que incluyen sistema espiro, condensados o unidos por puentes (tal como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo, decahidronaftalenilo, etc.), opcionalmente sustituidos con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados. El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos no acumulativos y/o uno a tres grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado de 3 a 7 átomos de carbono que forman anillos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o biciclo[1.1.1]pentanilo,). La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a anillos de hidrocarburo, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado de 3 a 6 átomos de carbono formadores del anillo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) condensados al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo, o 1*H*-inden-2(3*H*)-ona-1-ilo). El grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclico completamente carbonados que tienen un sistema de electrones pi conjugado. El grupo arilo tiene 6, 8 o 10 átomos de carbono en el anillo(s). Más comúnmente, el grupo arilo tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo(s). Más comúnmente, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "arilo C₆₋₁₀" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. El grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclico con uno o más miembros de anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillo) cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos formadores de anillo, que incluyen de 1 a 13 átomos de carbono, y 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 átomos formadores del anillo que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener de uno a tres grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores del anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillo, incluyendo uno a tres heteroátomos, o aquellos con 6 átomos formadores de anillo, incluyendo uno o dos heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos condensados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros condensados, incluyendo de uno a cuatro heteroátomos.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona y similares. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "que contiene N" cuando se usa en conexión con un heteroarilo o heterocicloalquilo significa que el heteroarilo o heterocicloalquilo comprende al menos un átomo de nitrógeno formador de anillo (N) y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. La expresión "heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N" se refiere a un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (que incluye monocíclico o bicíclico) que comprende al menos un átomo de nitrógeno formador de anillo (N) y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores del anillo seleccionados cada uno independientemente entre O, S y N. La expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N" se refiere a un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno formador de anillo (N) y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores de anillo, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contienen N incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona y similares. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros que contienen N incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo) y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo). El grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N se sustituye opcionalmente con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de 3 a 15 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico [incluyendo 2 o más anillos que se condensan juntos, incluyendo sistemas espiro, condensado o unidos por puentes, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, sistema de anillo de 4 a 10 miembros o sistema de anillo de 5 a 10 miembros), incluyendo 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillo y 1 a 10 heteroátomos formadores de anillo, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. El grupo heterocicloalquilo también puede incluir de uno a tres grupos oxo. Los ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) condensados al anillo de heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo y derivados benzo de heterociclos, tales como grupos indoleno, isoindoleno, isoindolin-1-ona-3-ilo, 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-ona-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y anillos bicíclicos condensados de 9 o 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N" se refiere a un grupo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno formador de anillo (N) y opcionalmente uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno independientemente de O, S y N. La expresión "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene N" se refiere a un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno formador de anillo (N) y opcionalmente uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno independientemente de O, S y N. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contienen N incluyen piridinil-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona-3-ilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contienen N incluyen piridinil-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo y morfolino. El heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene N se sustituye opcionalmente con 1 o más (tal como 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "halo" o "halógeno" se define para incluir flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). La expresión "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). La expresión "haloalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂Cl y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. La expresión "alcoxi C₁₋₆" o "alquiloxi C₁₋₆" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₆). La expresión "alcoxi C₁₋₄" o "alquiloxi C₁₋₄" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₄). La expresión "alcoxi C₁₋₃" o "alquiloxi C₁₋₃" se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₃). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), *terc*-butoxi, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. La expresión "haloalcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₆). La expresión "haloalcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₄). La expresión "haloalcoxi C₁₋₃" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C₁₋₃). Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es -OCF₃.

Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere a un grupo -O-(arilo C₆₋₁₀). Un ejemplo de un grupo ariloxi es -O-fenilo [es decir, fenoxi].

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquiloxi" o "arilalcoxi" se refiere a un grupo -O-alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀. Los ejemplos de grupos arilalquiloxi incluyen -O-alquil C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, -O-alquil C₁₋₂-arilo C₆ o -O-CH₂-fenilo

[es decir, benciloxi].

Como se usa en el presente documento, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un flúor). Por ejemplo, la expresión "fluoroalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se ha reemplazado por flúor). La expresión "fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ se ha reemplazado por flúor). La expresión "fluoroalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₃ se ha reemplazado por flúor). La expresión "fluoroalquilo C₁" se refiere a un grupo alquilo C₁ (es decir, metilo) que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluorometilo, es decir, CF₃). Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CH₂CF₃, CHF₂, CH₂F y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "fluorocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluorocicloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un flúor). Por ejemplo, la expresión "fluorocicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluorocicloalquilo C₃₋₆, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo C₃₋₆ se ha reemplazado por flúor). Los ejemplos de grupos fluorocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo [es decir, un grupo ciclopropilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluorociclopropilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo ciclopropilo se ha reemplazado por flúor)], por ejemplo, 2-fluorociclopropan-1-ilo o 2,3-difluorociclopropan-1-ilo y fluorociclobutilo [es decir, un grupo ciclobutilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluorociclobutilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo ciclobutilo se ha reemplazado por flúor)],

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. La expresión "hidroxialquilo C₁₋₆" o "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo son -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes alcoxi (por ejemplo, 1, 2 o 3). La expresión "alcoxialquilo C₂₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₃ en el que el número total de carbonos de los restos alquilo y alcoxi del alcoxialquilo es 2, 3 o 4. Un ejemplo de un grupo hidroxialquilo es -CH₂OCH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes ciano (por ejemplo, 1, 2 o 3). La expresión "cianoalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes CN. La expresión "cianoalquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes CN. Un ejemplo de un grupo cianoalquilo es -CH₂CN.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalqueno" se refiere a un grupo -alqueno C₂₋₆ (heteroarilo). Los ejemplos de tal grupo heteroarilalqueno incluyen 2-(tiofen-2-il)-eten-1-ilo y 1-(piridin-2-il)-prop-1-en-3-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a -alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀ y "cicloalquilalquilo" se refiere a -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₄. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen -alquil C₁₋₄-arilo C₆₋₁₀, -alquil C₁₋₂-arilo C₆₋₁₀ y bencilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen -alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ y ciclopropilmetil-.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" se refiere a -alquil C₁₋₆- (un heteroarilo de 5 a 14 miembros) y el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a -alquil C₁₋₆- (un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros). Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen -alquil C₁₋₄- (un heteroarilo de 5 a 14 miembros), -alquil C₁₋₂- (un heteroarilo de 5 a 10 miembros), -alquil C₁₋₂- (un heteroarilo de 5 o 6 miembros) y (piridin-2-il)-metil-. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilalquilo incluyen -alquil C₁₋₄- (un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros), -alquil C₁₋₂- (un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), y -(piperidin-4-il)-etil-.

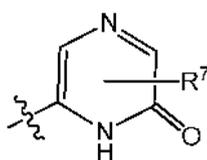
Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a =O. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de carbono, juntos forman un resto carbonilo [-C(=O)-]. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de azufre, juntos forman un resto sulfonilo [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo se sustituyen en un átomo de azufre, juntos forman un resto sulfonilo [-S(=O)₂-].

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y por lo tanto incluye tanto átomos como restos sustituidos y sin sustituir. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto designado puede reemplazarse por una selección del grupo sustituyente indicado (hasta que cada átomo de hidrógeno en el átomo o resto designado se reemplaza con una selección a partir del grupo sustituyente indicado), con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo o resto designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo

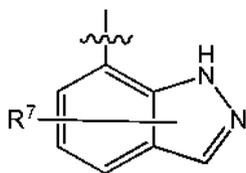
metilo (es decir, CH₃) está sustituido opcionalmente, después, hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden reemplazarse por grupos sustituyentes.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (unido a través del átomo de N del piperidinilo), piperidin-2-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 2 del piperidinilo), piperidin-3-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 3 del piperidinilo), o piperidin-4-ilo (unido a través del átomo C en la posición 4 del piperidinilo). Para otro ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo) o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

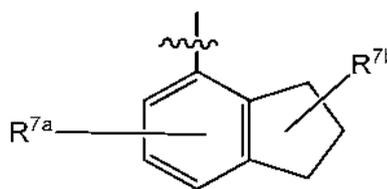
10 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente para cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, después, tal sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos formadores de anillo que son sustituibles (es decir, uniendo a uno o más átomos de hidrógeno). Por ejemplo, como se muestra en la fórmula a-101 a continuación, R⁷ puede unirse al átomo de nitrógeno de la amida o a uno de los dos átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales se une a un átomo de hidrógeno. Para otro ejemplo, como se muestra en la fórmula a-102 a continuación (cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace en cada uno de los dos anillos en un sistema de anillo bicíclico), R⁷ puede unirse a cualquier átomo formador de anillo que sea sustituible (es decir, uniendo a uno o más átomos de hidrógeno) en el anillo de benceno o en el anillo de pirazol del indazol. Por otro ejemplo más, como se muestra en la fórmula a-103 a continuación, la sustitución de R^{7a} está en el anillo de benceno y la sustitución de R^{7b} está en el anillo de 5 miembros.



a-101



a-102



a-103

20 Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, un sustituyente en un arilalquilo puede estar unido a cualquier átomo en la parte arilo o en la parte alquilo del arilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

25 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos y/o sales de adición de bases de los compuestos de Fórmula I. La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye sales de adición de ácido o de base que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula I.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y básicas de los mismos.

35 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, alcanforsulfonato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

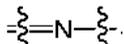
40 Las sales adecuadas se forman a partir de sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

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

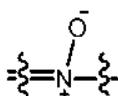
45 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I son conocidos por los expertos en la materia.

50 Como se usa en el presente documento las expresiones "Fórmula I", "Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos", "sales farmacéuticamente aceptables del compuesto o la sal [de Fórmula I]" se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros (incluyendo por ejemplo estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos y profármacos de los mismos.

Como se conoce para el experto en la materia, los compuestos de amina (es decir, los que comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo aminas terciarias, pueden formar *N*-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o *N*-óxidos de amina). Un *N*-óxido tiene la fórmula de $(R^{100}R^{200}R^{300})N^+-O^-$ en la que la amina precursora $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ puede ser, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, cada R^{100} , R^{200} , R^{300} es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo similar), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo, $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ juntos forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-bencilpirrolidina o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente nitrógeno de imina heterocíclico o heteroaromático, o átomo de nitrógeno tipo piridina (



10) [tal como un átomo de nitrógeno en piridina, piridazina, o pirazina], puede *N*-oxidarse para formar el *N*-óxido que comprende el grupo (



15). Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la presente invención que comprende uno o más átomos de nitrógeno (por ejemplo, un átomo de nitrógeno de imina), por ejemplo, como una parte de Q^1 de Fórmula I, puede ser capaz de formar un *N*-óxido del mismo (por ejemplo, mono-*N*-óxidos, bis-*N*-óxidos o multi-*N*-óxidos o mezclas de los mismos dependiendo de los números de átomos de nitrógeno adecuados para formar *N*-óxidos estables). Como se usa en el presente documento, el término "*N*-óxido(s)" se refieren a todas las formas de *N*-óxido posibles y en particular todas las estables de los compuestos de amina (por ejemplo, compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en el presente documento, tal como mono-*N*-óxidos (incluyendo isómeros diferentes cuando más de un átomo de nitrógeno de un compuesto de amina puede formar un mono *N*-óxido) o multi-*N*-óxidos (por ejemplo, bis-*N*-óxidos) o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden convertirse, opcionalmente, en *N*-óxidos de los mismos, por ejemplo, en presencia de un reactivo de oxidación adecuado en un disolvente adecuado, por ejemplo en presencia de peróxido de hidrógeno en metanol o en presencia de ácido *m*-cloroperoxibenzoico en diclorometano. Un experto en la materia reconocerá fácilmente las condiciones de reacción adecuadas las reacciones de *N*-oxidación.

Los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento (compuestos de la invención) incluyen *N*-óxidos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los *N*-óxidos.

30 Los compuestos de Fórmula I pueden existir un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, al mismo tiempo que muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de polvo de rayos X distinto con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

40 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, la no estequiometría será lo habitual.

45 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de clatratos u otros complejos (por ejemplo, co-cristales). Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. K. Halebian, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288. Los co-cristales se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes, o por trituración física de los componentes -

véase O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Commun. 2004, 17, 1889-1896. Para una revisión general de complejos multicomponente, véase Haleblian, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

5 Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfílicos" y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como $-\text{COO}-\text{Na}^+$, $-\text{COO}-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3\text{Na}^+$) o no iónico [tal como $-\text{N}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$]. Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

10 También se describen profármacos de los compuestos de Fórmula I. Ciertos derivados de compuestos de Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, en compuestos de Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

20 Algunos ejemplos no limitantes de profármacos incluyen:

- (i) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico que se funcionaliza en un grupo metabólicamente lábil adecuado (ésteres, carbamatos, etc.);
- (ii) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de alcohol que se funcionaliza en un grupo metabólicamente lábil adecuado (éteres, ésteres, fosfonatos, sulfonatos, carbamatos, acetales, cetales, etc.); y
- 25 (iii) en el que el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria o una amida, que está funcionalizado en un grupo metabólicamente lábil adecuado, por ejemplo, un grupo hidrolizable (amidas, carbamatos, ureas, etc.).

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

30 Por otra parte, determinados compuestos de Fórmula I pueden ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de Fórmula I.

También se incluyen dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados in vivo con la administración del fármaco.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I incluyen N-óxidos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los N-óxidos.

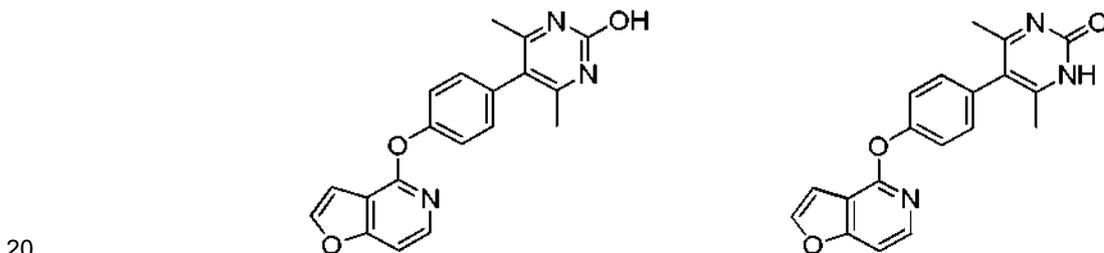
40 Los compuestos de Fórmula I incluyen todos los estereoisómeros y tautómeros. Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros e isómeros conformacionales de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como racematos y parejas diastereoisoméricas). También están incluidas las sales de adición de ácido o las sales de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

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

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden existir en y/o aislarse como atropisómeros (por ejemplo, uno o más atropenantiómeros). Los expertos en la materia reconocerán que puede existir atropisomerismo en un compuesto que tiene dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos mediante un enlace simple). Véase por ejemplo, Freedman, T. B. y col. Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. Chirality 2003, 15, 743-758; y Bringmann, G. y col. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44: 5384-5427.

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

Los compuestos de Fórmula I pueden exhibir los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros pueden existir como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, predomina usualmente un tautómero. Incluso aunque solamente se describa un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando se desvela uno de los siguientes dos tautómeros de la invención en la sección experimental en el presente documento, los expertos en la materia reconocerán fácilmente que la invención también incluye la otra.



También se desvelan compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

Algunos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los compuestos o sales) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Las realizaciones específicas de los compuestos de Fórmula I incluyen N-óxidos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los N-óxidos.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y^1 es O.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y^1 es S.

45 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula en la que Y^1 es NH o $\text{N}(\text{CH}_3)$. En una realización adicional, Y^1 es NH. En otra realización adicional, Y^1 es $\text{N}(\text{CH}_3)$.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es O.

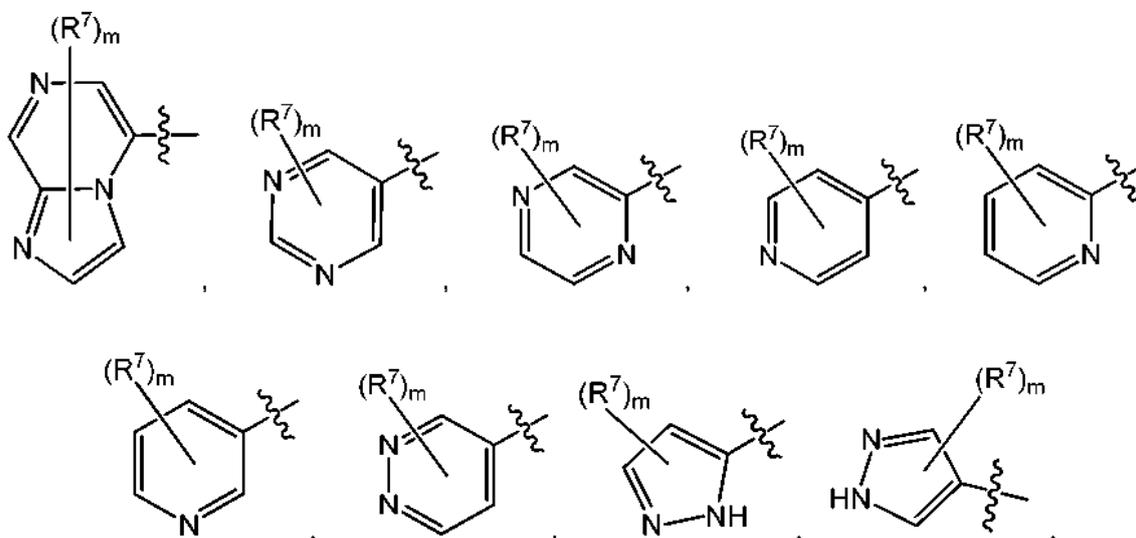
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es S.

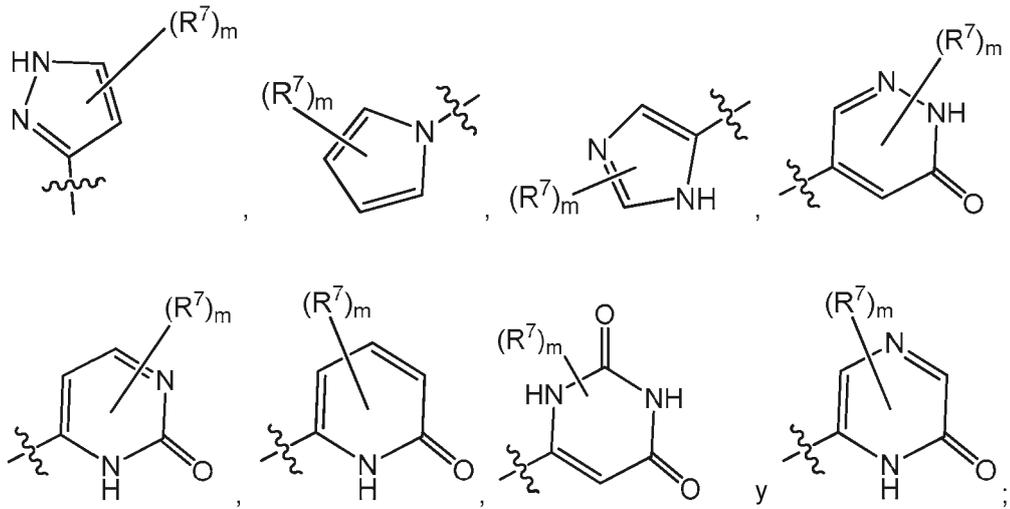
5 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N, en el que cada uno de los átomos formadores del anillo del heterocicloalquilo o heteroarilo se selecciona independientemente entre N y C; y el heterocicloalquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R⁷ seleccionados independientemente. En una realización adicional, Q¹ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R⁷ independientemente seleccionado, y en el que cada uno de los átomos formadores del anillo del heterocicloalquilo se selecciona independientemente entre N y C.

10 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que Q¹ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R⁷ independientemente seleccionados y en el que cada uno de los átomos formadores del anillo se selecciona independientemente entre N y C. En una realización específica adicional, Q¹ se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolilo, 4*H*-pirazolilo, 4*H*-imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, 1*H*-imidazolilo, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxopirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo y 1*H*-2-oxo-pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R⁷ seleccionados independientemente.

20 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ se selecciona entre 1*H*-pirazolilo, 1*H*-imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, isoquinolinilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo y imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R⁷ seleccionados independientemente.

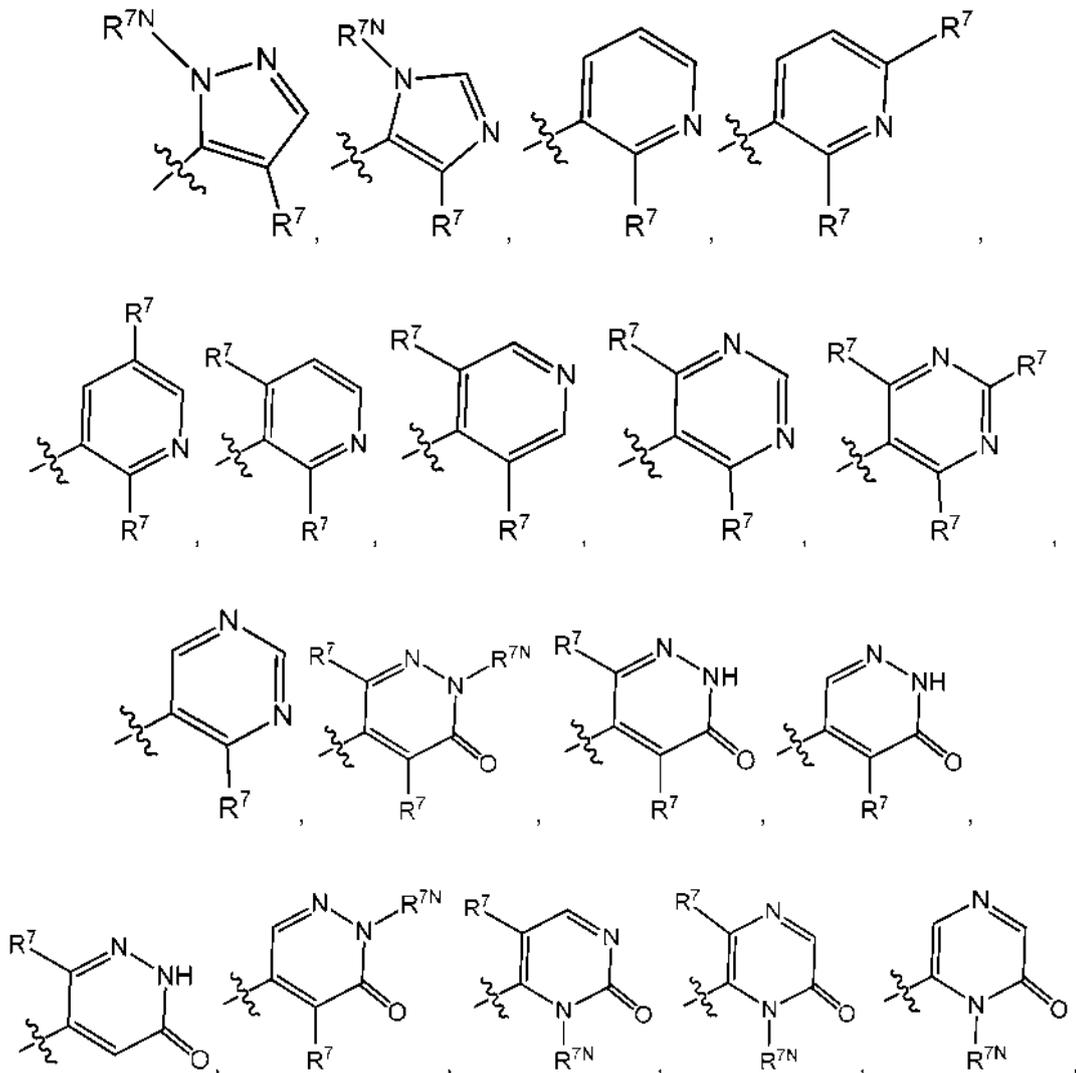
25 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ se selecciona entre:

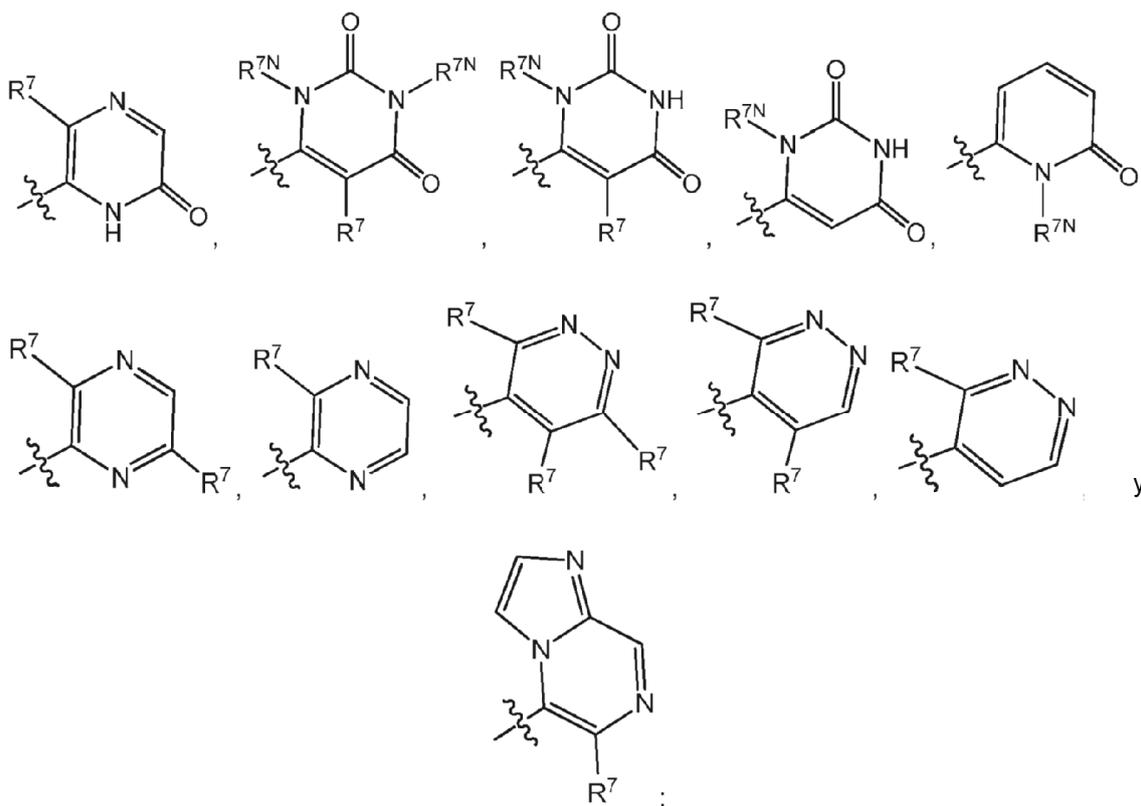




y
cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q^1 se selecciona entre:



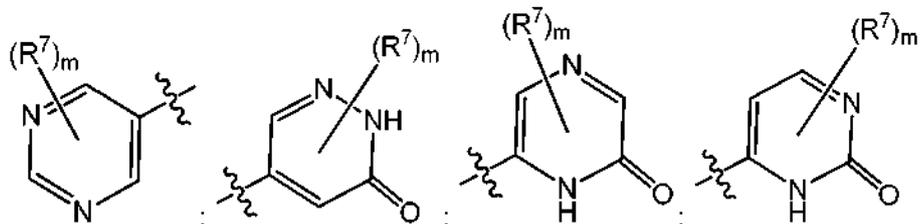


y

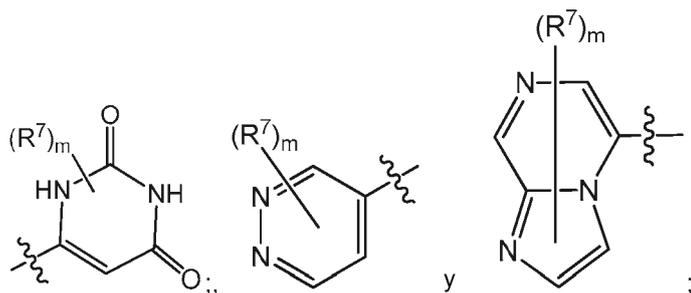
5 cada R^{7N} es H o alquilo C₁₋₃, en el que el alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -N(R¹⁴)(R¹⁵); y en el que R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄. En una realización adicional, cada R^{7N} es H o alquilo C₁₋₃, en el que el alquilo C₁₋₃ se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre
 10 halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ es pirimidinilo, pirazinilo, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo o imidazo[1,2-a]pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁷ seleccionados independientemente. En una realización adicional, cada R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -N(R¹⁴)(R¹⁵); en el que R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄. Aún en una realización adicional, cada R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo. En otra realización adicional más, cada R⁷ es metilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ se selecciona entre:



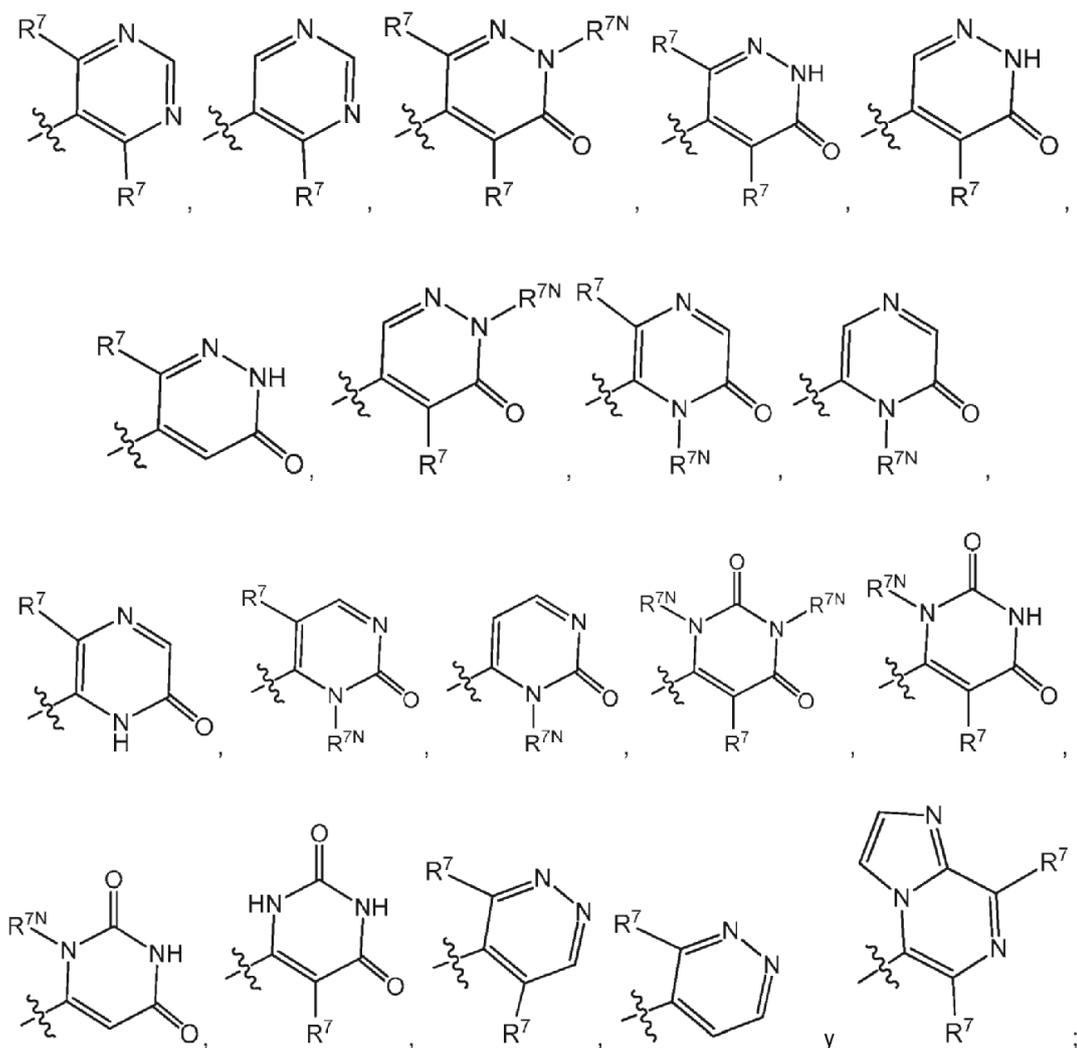
25



5 y m es 1, 2 o 3. En una realización adicional, cada R^7 es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxí C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y $-N(R^{14})(R^{15})$; en el que R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, $-OH$, alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxí C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} . Aún en una realización adicional, cada R^7 es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxí C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, m es 1 o 2. Aún en una realización adicional más, cada R^7 es metilo.

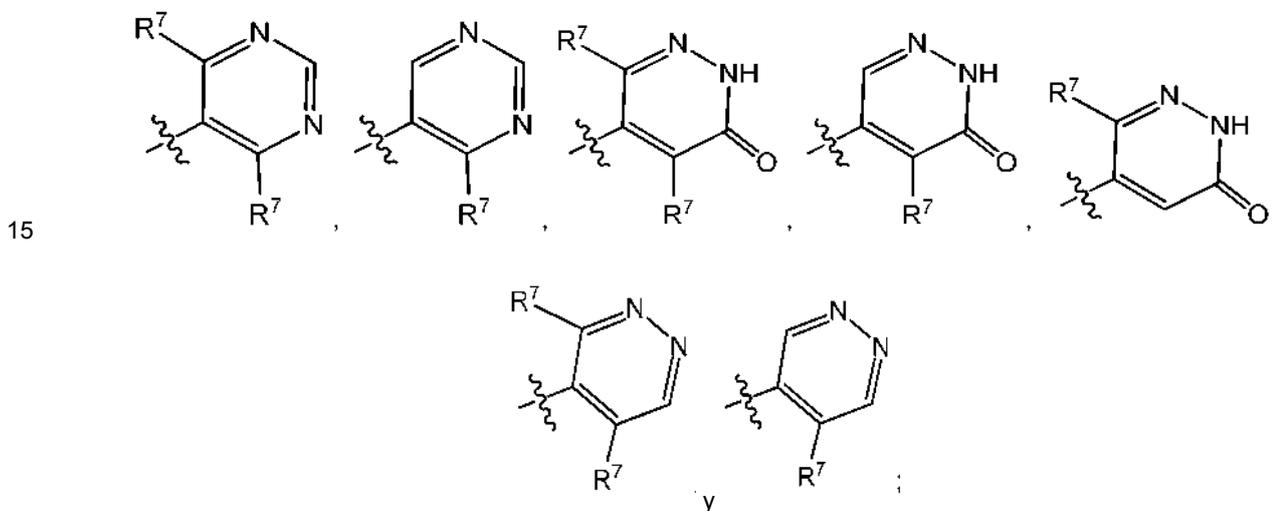
10

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q^1 se selecciona entre:



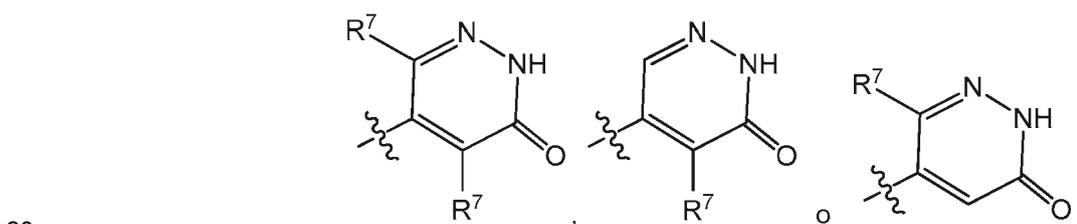
5 cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo); y cada R^{7N} es H o alquilo C_{1-3} , en el que el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y $-N(R^{14})(R^{15})$, y en el que R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), oxo, $-OH$, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} . En una realización adicional, cada R^7 es independientemente H, metilo, o etilo; y cada R^{7N} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. En una realización adicional, cada R^7 es metilo o etilo; y cada R^{7N} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, cada R^7 es metilo y cada R^{7N} es metilo.

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I en el que Q^1 se selecciona entre:



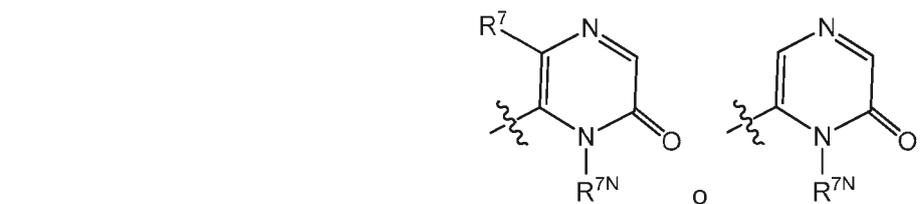
y cada R^7 es independientemente alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo). En una realización adicional, cada R^7 es independientemente metilo o etilo. Aún en una realización adicional, cada R^7 es metilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q^1 es



y cada R^7 es independientemente alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo). En una realización adicional, cada R^7 es metilo.

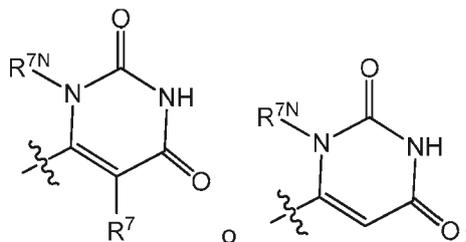
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q^1 es



R^7 es H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo); y R^{7N} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y $-N(R^{14})(R^{15})$; y en el que R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos,

forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R⁷ es metilo o etilo; y R^{7N} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, R⁷ es metilo y R^{7N} es metilo.

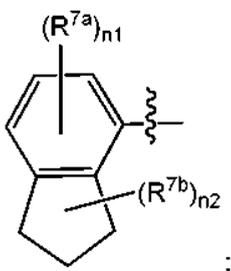
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ es



R⁷ es H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo o etilo); R^{7N} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂ y -N(R¹⁴)(R¹⁵); y R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄. En una realización adicional, R⁷ es metilo o etilo; y R^{7N} es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, R⁷ es metilo y R^{7N} es metilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Q¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{7a} seleccionados independientemente.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que: Q¹ es un resto de



n₁ es 0, 1 o 2; y n₂ es 0, 1, 2 o 3.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (en la que R^{T1} y R^{T2} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y fluoroalquilo C₁₋₃. En una realización adicional, R^{T1} y R^{T2} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo y fluoroalquilo C₁. Aún en una realización adicional, R^{T1} y R^{T2} cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo. Aún en una realización adicional, R^{T1} y R^{T2} son ambos H.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo). En una realización adicional, R¹ es H.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en, la que R² es H, -CN, Br, alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo) o ciclopropilo. En una realización adicional, R² es H, -CN o Br. Aún en una realización adicional, R² es H o -CN. Aún en una realización adicional, R² es H. En otra realización adicional, R² es -CN. En otra realización adicional, R² es Br.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R³ y R⁴ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl y alquilo C₁₋₃. En una realización adicional, R³ y R⁴ cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo y F. Aún en una realización adicional, uno de R³ y R⁴ es H; y el otro de R³ y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo y F. En otra realización adicional más, R³ y R⁴ son ambos H.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o F. En una realización más, uno de R^3 y R^4 es H; y el otro de R^3 y R^4 es H o F.

5 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^5 y R^6 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OH, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^8)(R^9)$, $-N(R^{10})(C(=O)R^{11})$, $-C(=O)-N(R^8)(R^9)$, $-C(=O)-OR^{12}$ y $-OR^{13}$, en el que cada uno de dicho alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, $-N(R^{14})(R^{15})$, $-N(R^{16})(C(=O)R^{17})$, $-C(=O)-OR^{18}$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{18}$ y $-C(=O)N(R^{14})(R^{15})$. En una realización adicional, R^5 y R^6 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, fluoroalquilo C_1 , cianoalquilo C_{1-3} , $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_1 , $-N(R^8)(R^9)$ y $-OR^{13}$, en el que cada uno de dicho metilo o etilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^{14})(R^{15})$. Aún en una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H, F o metilo; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, fluoroalquilo C_1 , cianoalquilo C_{1-3} , $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_1 , $-N(R^8)(R^9)$ y $-OR^{13}$, en el que cada uno de dicho metilo o etilo se sustituye opcionalmente con $-N(R^{14})(R^{15})$.

15 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que uno de R^5 y R^6 es H, F o metilo; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, fluoroalquilo C_1 (por ejemplo, CF_3 o CH_2F), cianoalquilo C_{1-3} , $-OCH_3$, fluoroalcoxi C_1 (por ejemplo, $-OCF_3$) y NH_2 . En una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H, F o metilo; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, CF_3 , CH_2F y $-OCH_3$. Aún en una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, CF_3 , CH_2F y $-OCH_3$.

20 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que uno de R^5 y R^6 es H, F o metilo; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y $-OCH_3$. En una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H o F; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y $-OCH_3$. Aún en una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y $-OCH_3$. Aún en una realización adicional, uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 es -CN.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 es $-OR^{13}$.

30 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en $-N(R^8)(R^9)$ y $-CH_2-N(R^{14})(R^{15})$.

35 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^4 y R^6 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F y alquilo C_{1-3} ; y R^5 y R^3 junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N, condensado, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que contiene N, condensado o un anillo de benceno condensado; en el que cada uno del heteroarilo condensado, el heterocicloalquilo condensado y el anillo de benceno condensado está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

40 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^6 y R^4 son ambos H; y R^5 y R^3 junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno condensado; en el que el anillo de benceno condensado se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

45 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^6 y R^4 son ambos H; y R^5 y R^3 junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene N, condensado; en el que el heteroarilo condensado se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} .

50 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R^6 y R^4 son ambos H; y R^5 y R^3 junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene N, condensado; en el que el heterocicloalquilo condensado se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} .

55 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo, heteroarilalquilo y $-N(R^{14})(R^{15})$, en el que el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} y $-N(R^{14})(R^{15})$; y en el que cada uno de dicho cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo, heteroarilalquilo y -N(R^{14})(R^{15}), en el que el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo; y en el que cada uno de dicho cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} . En una realización adicional, cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, arilalquilo, heteroarilalquilo y -N(R^{14})(R^{15}), en el que el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo; y en el que cada uno de dicho cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, -OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂ y -N(R^{14})(R^{15}); en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo; en el que R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} . En una realización adicional, R^{14} y R^{15} junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} e hidroxialquilo C_{1-4} .

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , oxo, -OH, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , oxo, OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂ y azetidín-1-ilo, en el que el alquilo C_{1-4} de R^7 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo; y en el que dicho azetidín-1-ilo de R^7 se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en F, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y oxo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada uno de R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , oxo, OH, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo. En una realización adicional, cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} y oxo; en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo. Aún en una realización adicional, cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) y oxo; en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridín-1-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que cada R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirazolilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, tiomorfolino, piperidín-1-ilo y piperazinilo, en el que cada uno de dichos azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirazolilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, tiomorfolino, piperidín-1-ilo y piperazinilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en F, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} y oxo.

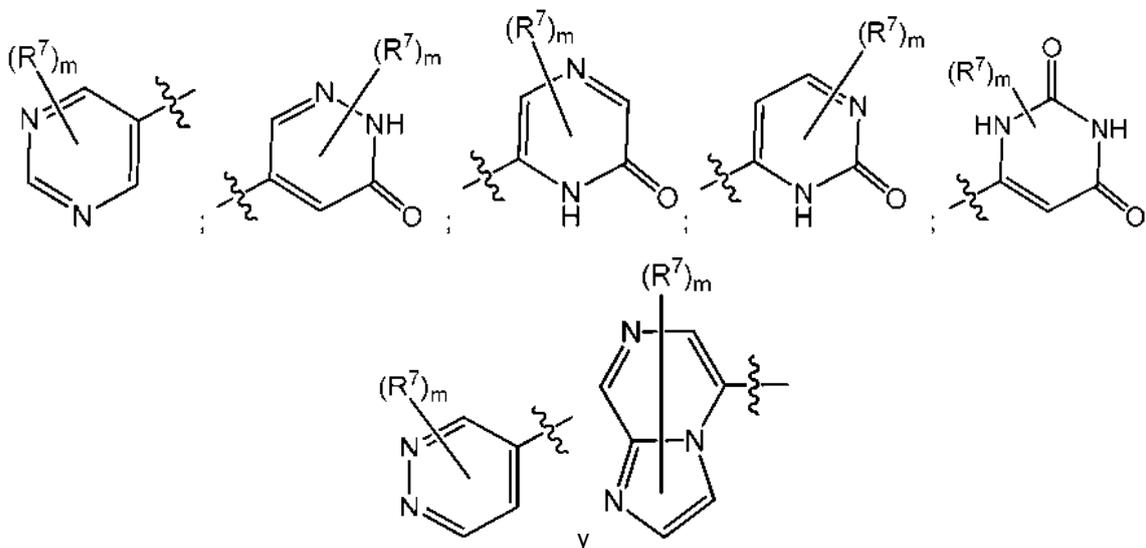
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O y X¹ es O. Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; y R² es H o -CN. Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; y R³ y R⁴ son cada uno independientemente H o F. En una realización más, uno de R³ y R⁴ es H; y el otro de R³ y R⁴ es H o F. Aún en una realización adicional, R² es H; aún en otra realización adicional, R² es -CN.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es H o F; y uno de R⁵ y R⁶ es H o F y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y -OCH₃. En una realización adicional, uno de R⁵ y R⁶ es H. Aún en una realización adicional, R² es H; aún en otra realización adicional, R² es -CN.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es H o F; uno de R⁵ y R⁶ es H o F, y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y -OCH₃; y Q¹ es pirimidinilo, pirazinilo, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo o imidazo[1,2-a]pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R⁷ seleccionados independientemente. Aún en una realización adicional, R² es H; aún en otra realización adicional, R² es -CN.

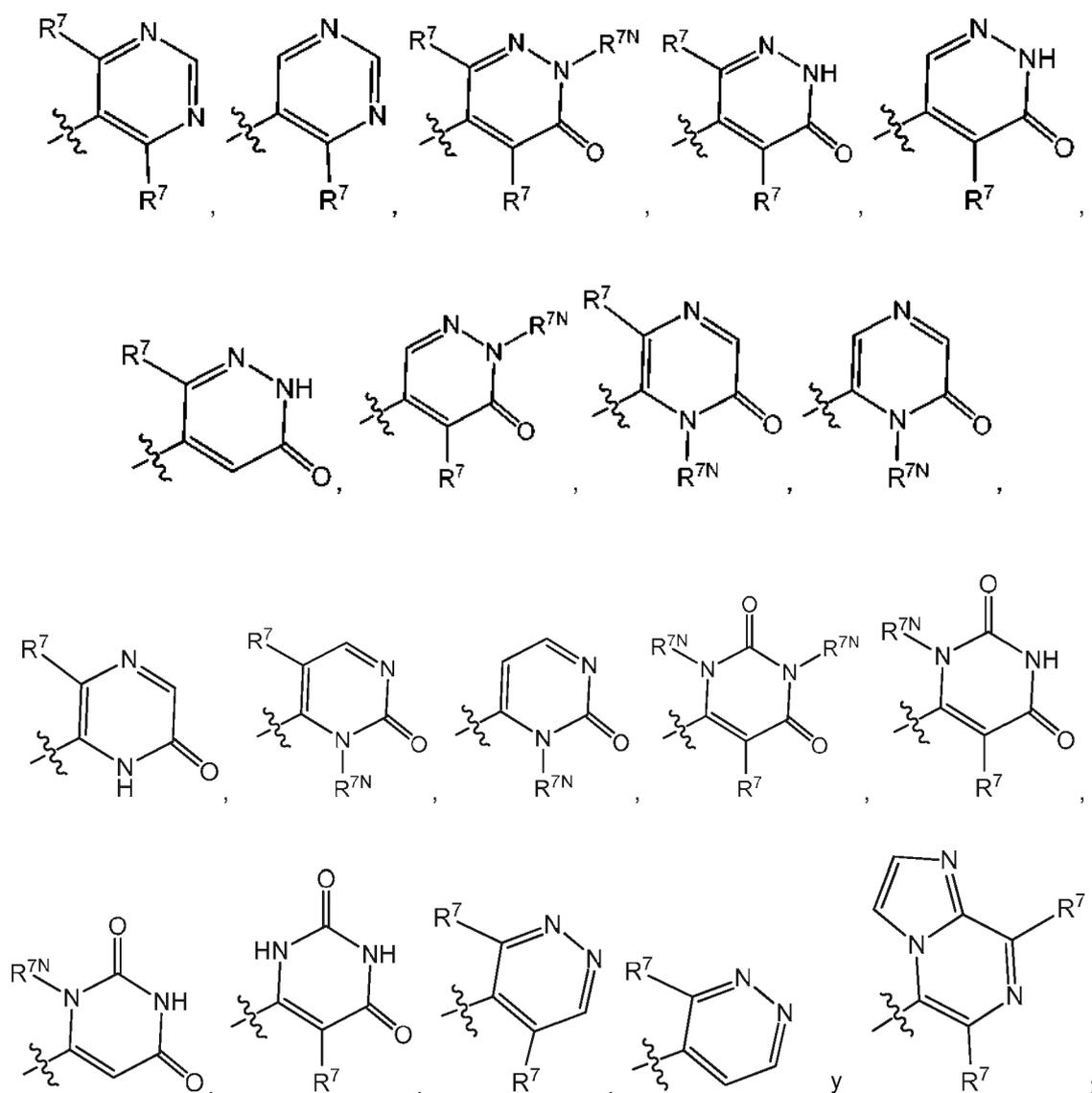
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es H o F; uno de R⁵ y R⁶ es H o F, y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y -OCH₃; y Q¹ es pirimidinilo, pirazinilo, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo o imidazo[1,2-a]pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 alquilo C₁₋₃. En una realización adicional, Q¹ es pirimidinilo, pirazinilo, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo o imidazo[1,2-a]pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 metilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es H o F; uno de R⁵ y R⁶ es H o F, y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y -OCH₃; y Q¹ se selecciona entre:



y m es 1, 2 o 3. En una realización adicional, cada R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, cada R⁷ es metilo. Aún en una realización adicional, R² es H; aún en otra realización adicional, R² es -CN.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que Y¹ es O; X¹ es O; cada uno de R^{T1}, R^{T2} y R¹ es H; R² es H o -CN; uno de R³ y R⁴ es H y el otro de R³ y R⁴ es H o F; uno de R⁵ y R⁶ es H o F, y el otro de R⁵ y R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -CN, F, metilo y -OCH₃; y Q¹ se selecciona entre:



5 cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo); y cada R^{7N} es H o alquilo C_{1-3} , en el que el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. En una realización adicional, cada R^7 es metilo o etilo y cada R^{7N} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre halógeno (por ejemplo, F), OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo. Aún en una realización adicional, cada R^7 es metilo y cada R^{7N} es metilo. Aún en una realización adicional, R^2 es H; aún en otra realización adicional, R^2 es $-CN$.

En una realización, la invención también proporciona uno o más de los compuestos descritos como Ejemplos 1-216 en la sección Ejemplos de la aplicación en cuestión, *N*-óxidos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los *N*-óxidos.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 15 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzonitrilo;
 5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 20 (-)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina;

- (-)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina;
 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 5 (-)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 (+)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 10 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2,4,6-trimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 (-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 15 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 4-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo;
 (-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 (+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina;
 20 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 (-)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 (+)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona; y
 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

o un *N*-óxido de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido.

25 La presente invención proporciona también composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de Fórmula I (que incluye un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente del compuesto o del *N*-óxido). Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de Fórmula I (un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del *N*-óxido) y que comprende opcionalmente un transportador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de Fórmula I (un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente del compuesto o el *N*-óxido), que opcionalmente comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional (tal como un agente antipsicótico o contra la esquizofrenia que se describe más adelante). En una realización, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente contra la esquizofrenia que se describe más adelante.

35 El transportador farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier transportador o excipiente farmacéutico convencional. Los transportadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua, y diferentes disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De esta forma, para administración oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, se emplean conjuntamente con varios disgregantes tales como almidón, ácido alginico, y determinados silicatos complejos y agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco se utilizan frecuentemente para fabricar comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden emplear para rellenar cápsulas de gelatina dura y blanda. Los ejemplos no limitativos de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, su principio activo se puede combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes suspensores, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

50 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuadas para su administración por vía oral en forma de comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación, solución o suspensión continua, para inyección parenteral tal como un solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como pomada o crema, o para administración rectal como supositorio.

55 Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de principios activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas farmacéuticas pueden estar debidamente tamponadas, si se desea.

La composición farmacéutica puede estar en formas farmacéuticas adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas. Un experto habitual en la materia apreciará que la composición se puede formular en dosis subterapéuticas de forma que se consideren múltiples dosis.

60 En una realización, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (o un *N*-óxido de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o *N*-óxido) y un transportador

farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I (incluidos *N*-óxidos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los *N*-óxidos) son moduladores de D1. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I es un agonista de D1 [es decir, la unión (que tiene afinidad por) y activación de los receptores D1]. En algunas realizaciones, que usan dopamina como antagonista de referencia completo de D1, un compuesto de Fórmula I es un superagonista (es decir, un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima superior a la del agonista de D1 endógeno, dopamina, para un receptor D1 y presenta, de esta forma, una eficacia de más de un 100 %, por ejemplo un 120 %). En algunas realizaciones, que usan dopamina como antagonista de referencia completo, un compuesto de Fórmula I es un agonista de D1 completo (es decir, que tiene una eficacia de aproximadamente 100 %, por ejemplo, 90 %-100 %, en comparación con dopamina). En algunas realizaciones, que usan dopamina como antagonista de referencia completo de D1, un compuesto de Fórmula I es un agonista parcial [es decir, un compuesto que tiene solamente una eficacia parcial (es decir, inferior al 100 %, por ejemplo 10 %-80 % o 50 %-70 %) en un receptor D1 con respecto al agonista completo, dopamina, aunque se une y activa un receptor D1]. Un agonista D1 (incluido un superagonista, agonista completo y agonista parcial) puede agonizar o agonizar parcialmente la actividad de D1. En algunas realizaciones, la CE₅₀ de un compuesto de Fórmula I con respecto a D1 es menos de aproximadamente 10 µM, 5 µM, 2 µM, 1 µM, 500 µM, 200 µM, 100 µM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, o 1 µM.

Tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un compuesto, la expresión "modulador D1" o "agonista D1" (incluido un superagonista D1, un agonista D1 completo o un agonista D1 parcial) se refiere a un compuesto que es un modulador del receptor de tipo D1 o un antagonista del receptor de tipo D1, respectivamente (es decir, no necesariamente selectivos entre/para subtipos de receptores de tipo D1). Véase Lewis, JPET 286:345-353, 1998. Los D1R incluyen, por ejemplo, D1 y D5 en seres humanos y D1A y D1B en roedores.

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para modular (tal como agonizar o agonizar parcialmente) la actividad de un receptor D1 (*in vitro* o *in vivo*).

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por D1 (o asociado con D1).

Los compuestos de Fórmula I utilizados para el tratamiento de un trastorno mediado por D1 incluyen *N*-óxidos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los *N*-óxidos.

Los trastornos mediados por D1 (o asociados a D1) incluyen *trastornos neurológicos* [tales como el síndrome de Tourette; discinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos {incluyendo amnesia, demencia senil, deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia asociada a VIH, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a tratamiento con antagonistas de D2), delirio, y deterioro cognitivo leve}; corea/enfermedad de Huntington], *trastornos psiquiátricos* [tales como ansiedad (que incluye trastorno por estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos/impulsividad (incluyendo ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión incluida depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión postparto, y depresión resistente a tratamiento (TRD)); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos [incluyendo esquizofrenia, (que incluye, por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante]; abuso de sustancias y farmacodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina, y síndrome de abstinencia); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia y pagofagia); trastornos del espectro autista, (por ejemplo, autismo); apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de la conducta, y autismo)], *trastornos endocrinos* (tales como hiperprolactinemia), u otros trastornos tales como somnolencia, disfunción sexual, dolor, migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, edema resistente, narcolepsia, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión), insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, síndrome de serotonina.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de *trastornos neurológicos* [tales como el síndrome de Tourette; discinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos {incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a tratamiento con antagonistas de D2), delirio, y deterioro cognitivo leve}); y corea/enfermedad de Huntington], *trastornos psiquiátricos* [tales como ansiedad (que incluye trastorno por estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos

del control de los impulsos/impulsividad (incluyendo ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, y depresión postparto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); farmacodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina, y síndrome de abstinencia); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia y pagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastorno por déficit de atención, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastorno de la conducta, y autismo)], o *trastornos endocrinos* (tales como la hiperprolactinemia) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), en el que el trastorno se selecciona entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a EA, deterioro cognitivo asociado a EP, deterioro cognitivo asociado a tratamiento de farmacoterapia (por ejemplo, tratamiento con antagonistas de D2)], trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, ludopatía, sobrealimentación, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída en abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, un trastorno del movimiento [por ejemplo, discinesia (por ejemplo, corea, discinesia inducida por levodopa, o discinesia tardía), un trastorno Tic (por ejemplo, síndrome de Tourette) o temblores], un trastorno del movimiento inducido por terapia [por ejemplo, discinesia relacionada con terapia (por ejemplo, discinesia inducida por levodopa ("LID")) o temblor por discinesia relacionados con tratamiento (temblor postural inducido por SSRI)], disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual posterior a SSRI), migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), en el que el trastorno se selecciona entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia o trastorno cognitivo asociado a esquizofrenia), deterioro cognitivo asociado a tratamiento con antagonistas de D2, trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, ludopatía, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, disfunción sexual, migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la depresión en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia o trastorno cognitivo asociado a esquizofrenia) o psicosis en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia o trastorno cognitivo asociado a esquizofrenia) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento del trastorno cognitivo asociado a esquizofrenia en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaces" tal como se usa en el presente documento se refiere a dicha cantidad del compuesto (incluida una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un *N*-óxido del compuesto o sal)

que cuando se administra alivia en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia), una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a dicha cantidad que tiene el efecto de aliviar en cierta medida (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados a un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia, o síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia, o trastorno cognitivo asociado a esquizofrenia).

El término "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o dolencia al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, tal como se ha definido "tratar" en el presente documento. El término "tratar" también incluye el tratamiento de un sujeto con tratamientos auxiliares y complementarios.

La administración de los compuestos de Fórmula I se puede realizar por cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción. Estos procedimientos incluyen, por ejemplo, vías entéricas (por ejemplo, vías orales, vías bucales, vías sublabiales, vías sublinguales), vías intranasales, vías de inhalación, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o la infusión), vías intratecales, vías epidurales, vías intracerebrales, vías intracerebroventriculares, vía tópica, y administración rectal.

En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar/efectuar mediante vías orales.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, se puede administrar un bolo único, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas, o la dosis se puede reducir proporcionalmente tal como indiquen las exigencias de la situación terapéutica. puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones de las formas farmacéuticas unitarias de la invención están determinadas por una variedad de factores tales como las características únicas del agente terapéutico y del efecto terapéutico o profiláctico concreto que se debe conseguir. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I se pueden usar para tratar seres humanos.

Se debe indicar que los valores de dosificación pueden variar en función del tipo y de la gravedad de la dolencia que se va a aliviar, y pueden incluir dosis simples o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son meramente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar dependiendo de parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca aumentos de dosis para el mismo paciente según determine el especialista. La determinación de las dosificaciones y pautas terapéuticas adecuadas para administrar un agente quimioterapéutico es bien conocido en la técnica relevante, y el experto en la materia podrá llevarlo a cabo cuando reciba las enseñanzas desveladas en el presente documento.

La cantidad de del compuesto de Fórmula I administrado dependerá del sujeto que se está tratando, la gravedad del trastorno o dolencia, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe el medicamento. Sin embargo, una dosis eficaz está en un intervalo de 0,0001 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo, de 0,01 a 5 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de 0,7 mg a 3500 mg/día, por ejemplo, de 5 mg a 2000 mg/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del anteriormente reseñado, mientras que, en otros casos, se pueden utilizar dosis aún más grandes sin producir ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente contra la esquizofrenia), de forma tanto secuencial como simultánea.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula I y uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de principios activos, entonces, se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente, en formas farmacéuticas independientes o combinados en una única forma farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula I (incluido un N-óxido del mismo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del N-óxido); (b) un segundo principio farmacéuticamente activo; y (c) un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden seleccionar varios principios farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, trastorno o dolencia que se va a tratar. Los principios farmacéuticamente activos que se pueden usar junto con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

- 5 (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor de la adenosina A_{2A} tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;
- (ii) amiloide- β (o sus fragmentos), tales como A β ₁₋₁₅ conjugados con el panepítipo de unión HLA DR (PADRE) y ACC-001 (Elan/Wyeth);
- (iii) anticuerpos dirigidos contra el amiloide β (o sus fragmentos), tales como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);
- 10 (iv) agentes que disminuyen o inhiben el amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y fibrilación de amiloide) tales como colostrina y bisnorcumserina (también conocidos como BNC);
- (v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico tales como clonidina (CATAPRES);
- (vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (beta-bloqueantes) tales como carteolol;
- (vii) anticolinérgicos como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);
- 15 (viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo);
- (x) bloqueantes del canal del calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapone (TASMAR);
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como cafeína;
- 20 (xiii) corticoesteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE);
- (xiv) agonistas del receptor de la dopamina tales como apomorfina (APOKYN);
- (xv) antagonistas del receptor de la dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de la dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);
- (xvii) agonistas del receptor gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);
- 25 (xviii) antagonistas de histamina 3 (H₃) tales como ciproxifano;
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE);
- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);
- (xxi) interferones, incluido interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- 30 (xxii) levodopa (o su éster de metilo o de etilo), sola o combinada con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));
- (xxiii) antagonistas del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);
- (xxiv) inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);
- 35 (xxv) agonistas del receptor muscarínico (especialmente el subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE);
- (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como la oxima 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;
- (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);
- 40 (xxix) inhibidores de PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG);
- (xxx) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) que incluyen (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)), (c) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, rolipram), y (d) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));
- (xxxi) quinolinas tales como quinina (incluidas sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);
- 45 (xxxii) inhibidores de la β -secretasa tales como WY-25105;
- (xxxiii) inhibidores de la γ -secretasa tales como LY-411575 (Lilly);
- (xxxiv) antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}) tales como espiperona;
- (xxxv) agonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄) tales como PRX-03140 (Epix);
- 50 (xxxvi) antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆) tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);
- (xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);
- (xxxviii) factores tróficos, tales como el factor de crecimiento de los nervios (NGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina;

y similares.

60 El compuesto de Fórmula I se utiliza opcionalmente junto con otro principio activo. Dicho principio activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico o un agente contra la enfermedad de Parkinson, o un agente contra el Alzheimer. Por consiguiente, otra realización de la invención proporciona procedimientos para tratar un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, un trastorno neurológico y psiquiátrico asociado con D1), que comprende administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (incluido un N-óxido del mismo o una sal

farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido) y que comprende además administrar otro principio activo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "otro principio activo" se refiere a cualquier principio terapéutico, diferente al compuesto de Fórmula I (incluido un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido) que sea útil para el tratamiento de un trastorno en un sujeto. Los ejemplos de principios terapéuticos adicionales incluyen antidepresivos, antipsicóticos (tales como agentes contra la esquizofrenia), analgésicos, agentes contra la enfermedad de Parkinson, contra LID, agentes contra el Alzheimer y ansiolíticos. Los ejemplos de clases concretas de antidepresivos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF), antagonistas del α -adrenoreceptor, y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen aminas tricíclicas terciarias y aminas tricíclicas secundarias. Los ejemplos de aminas tricíclicas terciarias y aminas tricíclicas secundarias adecuadas incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, fenzelina, y tranilcipromamina. Los ejemplos de inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa incluyen moclobemida. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados para su uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Los ejemplos de antidepresivos atípicos incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes contra el Alzheimer incluyen Dimebon, agonistas del receptor de NMDA como memantina; e inhibidores de la colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Los ejemplos de clases adecuadas de agentes ansiolíticos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de serotonina 1A (5-HT_{1A}), especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} incluyen bupropion, flesinoxán, gepirona, e ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y quetiapina. Los agonistas ispronoclicina de la acetilcolina adecuados incluyen ispronoclicina, vareniclicina y MEM 3454. Los agentes analgésicos incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida. Los ejemplos de agentes contra la enfermedad de Parkinson adecuados incluyen L-DOPA (o su éster de metilo o etilo), un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista del receptor adenosina A_{2A} [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o *m*-hidroxibencilhidrazina), un agonista de la dopamina [tal como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), y sarizotan], un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO) [tal como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenzelina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL)], un inhibidor de la catecol O-metiltransferasa (COMT) [tal como tolcapone (TASMAR), entacapone (COMTAN), y tropolone], un antagonista del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) [tal como amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de bengtropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicloflorina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL)], o una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes contra la esquizofrenia incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona. Algunos ejemplos adicionales de "otro principio activo" incluyen rivastigmina (Exelon), Clozapina, Levodopa, Rotigotina, Aricept, Metilfenidato, memantina, milnaciprán, guanfacina, bupropion, y atomoxetina.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I (incluidos *N*-óxidos de los mismos y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de los compuestos o sales) se pueden usar combinados con uno o más de los agentes contra la esquizofrenia que se describen en el presente documentos. Cuando se utiliza un tratamiento combinado, el uno o más agentes contra la esquizofrenia se pueden administrar secuencial o simultánea o secuencialmente junto con el compuesto de la invención. En una realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de administrar el compuesto de la invención. En otra realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra al mamífero después de la

administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano), simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior).

5 La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la esquizofrenia en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior), como se ha definido anteriormente (incluidos hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), combinados con uno o más (por ejemplo, de uno a tres) agentes contra la esquizofrenia tales como ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona, en la que las cantidades del principio activo y de la combinación cuando se toman en su conjunto son terapéuticamente eficaces para tratar la esquizofrenia.

10 En un segundo aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 con una desensibilización reducida de D1R. El agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R desensibiliza la señalización del AMPc de D1R menos de aproximadamente un 25 % con respecto al Control, medido en un ensayo similar (o igual) al ejemplo EE proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R desensibiliza la señalización del AMPc de D1R menos de aproximadamente un 20 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, o aproximadamente un 5 %, con respecto al Control, medido en un ensayo similar (o igual) al ejemplo EE proporcionado en el presente documento. En una realización adicional, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R no es un derivado de catecol. En otra realización adicional, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R no es un derivado de dopamina.

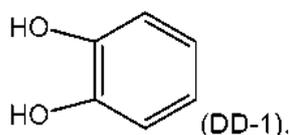
Tal como se usa en el presente documento, la desensibilización de D1R vinculada a los agonistas de D1 de la presente invención que se cita en el presente documento es la desensibilización homóloga.

25 La desensibilización homóloga del receptor D1R se refiere a la pérdida (parcial o total) de la sensibilidad después de la exposición al agonista. Véase JPET 286: 345-353, 1998. Los agonistas de D1 con desensibilización reducida de D1R de la presente invención proporcionan un nivel de potencia/efectos prolongados y/o menos reducidos (es decir, efecto farmacológico) de los agonistas de D1, tras la exposición a un D1R durante un determinado período de tiempo, en comparación con aquellos agonistas de D1 sin desensibilización reducida (por ejemplo, agonistas D1 derivados de catecol como dopamina, SKF-38393, dihidrexidina, y SKF-81297). A este respecto, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R de la presente invención puede mantener un efecto terapéutico durante un periodo de tiempo más sostenido y evitar la pérdida de eficacia causada por la desensibilización (conocida como taquifilaxia) y, por tanto, puede requerir menos cantidad y/o una dosificación menos frecuente para su aplicación terapéutica en el tratamiento de un trastorno mediado/asociado con D1. También puede reducir o eliminar el abuso/dependencia de fármacos.

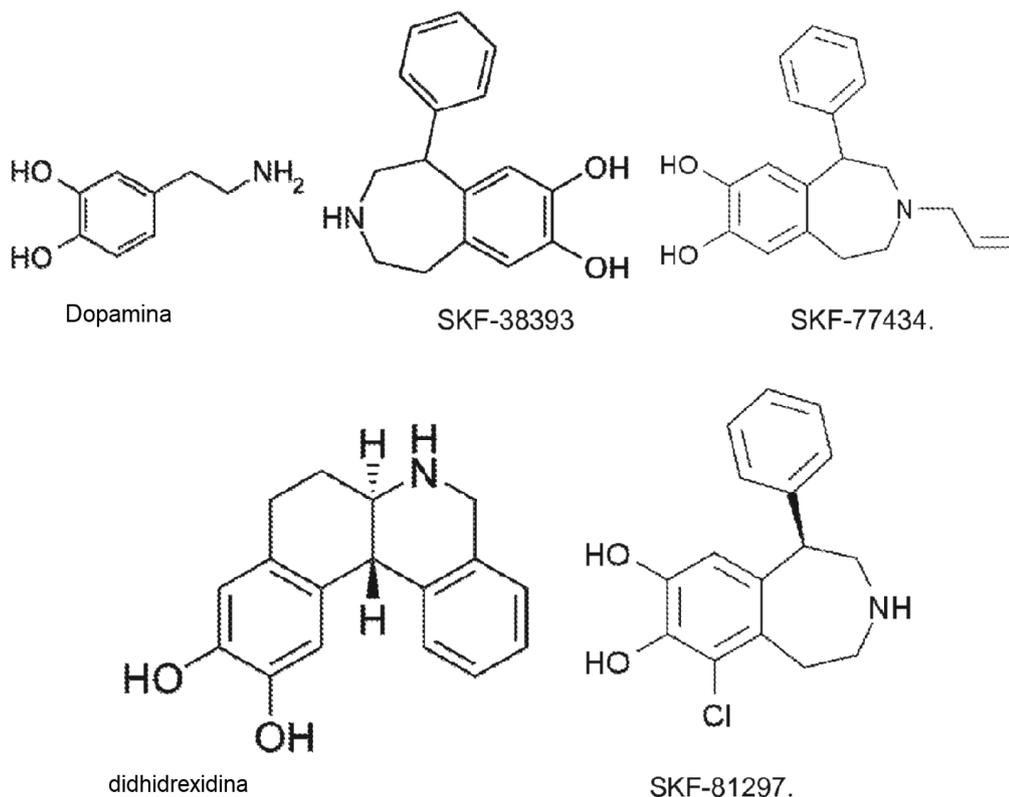
35 En algunas realizaciones, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 completo o un superagonista de D1. En una realización adicional, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 completo.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 parcial.

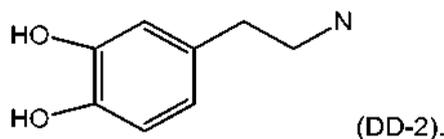
40 Tal como se usa en el presente documento, un derivado de catecol se refiere a un compuesto o una sal del mismo, en la que la estructura del compuesto incluye el siguiente resto DD-1:



En un derivado de catecol, el anillo fenilo de DD-1 puede estar además opcionalmente sustituido o incluido en un anillo policíclico (que también puede estar opcionalmente sustituido). Algunos ejemplos de derivado de catecol incluyen dopamina, SKF-38393, SKF-77434, dihidrexidina, y SKF-81297:



Tal como se usa en el presente documento, un derivado de dopamina se refiere a un compuesto o una sal del mismo, en la que la estructura del compuesto incluye el siguiente resto DD-2:



- 5 En un derivado de dopamina, el anillo fenilo de DD-2 puede estar además opcionalmente sustituido o incluido en un anillo policíclico (que también puede estar opcionalmente sustituido), y/o cada uno de los átomos de carbono del grupo etileno y el átomo de N de DD-2 puede estar además opcionalmente sustituido o incluido en un anillo policíclico (que también puede estar opcionalmente sustituido). Algunos ejemplos de derivado de dopamina incluyen SKF-38393, SKF-77434, dihidroxidina, y SKF-81297.
- 10 En un tercer aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 con una desensibilización reducida de D1R para su uso en el tratamiento de un trastorno en un ser humano, en el que el trastorno se selecciona entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a EA, deterioro cognitivo asociado a EP, deterioro cognitivo asociado a tratamiento de farmacoterapia (por ejemplo, tratamiento con antagonistas de D2)], trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, ludopatía, sobrealimentación, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés posttraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída en abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, un trastorno del movimiento [por ejemplo, discinesia (por ejemplo, corea, discinesia inducida por levodopa, o discinesia tardía), un trastorno Tic (por ejemplo, síndrome de Tourette) o temblores], un trastorno del movimiento inducido por terapia [por ejemplo, discinesia relacionada con el tratamiento (por ejemplo, LID) o temblor por discinesia relacionada con terapia (por ejemplo, temblor postural inducido por SSRI)], disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual posterior a SSRI), migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, hiponatremia, edema
- 25

resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida con respecto a dopamina. Un D1R, después de unirse al agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina, recluta menos de aproximadamente un 60 % de β -arrestina con respecto a la unión de D1R a dopamina, tal como se mide por un ensayo similar (o el mismo) al Ejemplo CC proporcionado en el presente documento (usando tanto Intensidad total/célula o Área total/célula). En algunas realizaciones, un D1R, después de unirse al agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina, recluta menos de aproximadamente un 55 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 40 %, 35 %, o aproximadamente un 30 % de β -arrestina con respecto a la unión de D1R a dopamina. En una realización adicional, el agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida no es un derivado de catecol. En otra realización adicional, el agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida no es un derivado de dopamina.

Según el mecanismo de desensibilización homóloga de D1R, una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida conduce a una desensibilización reducida de D1R. Por consiguiente, el agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida también es un agonista de D1 con una desensibilización reducida de D1R, y esto proporciona un nivel de los efectos de potencia del agonista de D1 (es decir, efecto farmacológico) prolongado y/o menos reducido tras su exposición a D1R, durante un periodo de tiempo determinado comparado con otros agonistas de D1 con desensibilización reducida. Adicionalmente, el agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida puede proporcionar otros beneficios o propiedades únicas. Por ejemplo, un complejo de señalización β -arr2/pERK mediado por la activación del receptor D1 podría tener potencialmente un papel en la regulación de la locomoción inducida por morfina. Véase Nikhil M Urs, et. al, "A Dopamine D1 Receptor-Dependent β -Arrestin Signaling Complex Potentially Regulates Morphine-Induced Psychomotor Activation but not Reward in Mice," *Neuropsychopharmacology* (2011) 36, 551-558. Una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida del agonista de D1 de la presente invención puede afectar una señalización mediada por D1 "arrestinérgica" (tal como el complejo de señalización β -arr2/pERK mediado por la activación del receptor D1) que se pueden utilizar para conseguir más beneficios terapéuticos con respecto a un agonista de D1 que tiene una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida desensibiliza la señalización del AMPc de D1R menos de aproximadamente un 25 % (por ejemplo, aproximadamente 20 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, o aproximadamente un 5 %.) con respecto al Control.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 completo o un superagonista de D1. En alguna realización adicional, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 completo.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 con desensibilización reducida de D1R es un agonista de D1 parcial.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida para su uso en el tratamiento de un trastorno en un ser humano, en el que el trastorno se selecciona entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a EA, deterioro cognitivo asociado a EP, deterioro cognitivo asociado a tratamiento de farmacoterapia (por ejemplo, tratamiento con antagonistas de D2)], trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, juego compulsivo, sobrealimentación, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés posttraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída en abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, un trastorno del movimiento [por ejemplo, discinesia (por ejemplo, corea, discinesia inducida por levodopa, o discinesia tardía), un trastorno Tic (por ejemplo, síndrome de Tourette) o temblores], un trastorno del movimiento inducido por terapia [por ejemplo, discinesia relacionada con el tratamiento (por ejemplo, LID) o temblor por discinesia relacionada con terapia (por ejemplo, temblor postural inducido por SSRI)], disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual posterior a SSRI), migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 que interactúa significativamente con Ser188 de un D1R cuando se une al D1R. En una realización adicional, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 de un D1R no es un derivado de catecol. En una realización adicional, el agonista de D1 que interactúa

significativamente con la Ser188 de un D1R no es un derivado de dopamina.

Tal como se usa en el presente documento, "interactuar significativamente con Ser188" se refiere a un desplazamiento de CE_{50} veces que es mayor que aproximadamente 7,0 medido mediante un estudio con el mutante S188I similar al proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con el Ser188 de un D1R cuando se une al D1R tiene un desplazamiento de CE_{50} veces mayor de aproximadamente 8,0 o 9,0 medido mediante un estudio con el mutante S188I similar al proporcionado en el presente documento.

En una realización adicional, la invención proporciona un agonista de D1 que interactúa significativamente con Ser188 de un D1R pero no significativamente con Ser202 de un D1R cuando se une al D1R. En una realización adicional, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R no es un derivado de catecol. En una realización adicional, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R no es un derivado de dopamina.

Tal como se usa en el presente documento, "interactuar significativamente con Ser202" se refiere a un desplazamiento de CE_{50} veces que es mayor que aproximadamente 7,0 medido mediante un estudio con el mutante S202A similar al proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el agonista de D1 que no interactúa significativamente con Ser202 de un D1R cuando se une al D1R tiene un desplazamiento de CE_{50} veces menos de aproximadamente 7,0, 6,0, 5,0, o 4,0 medido mediante un estudio con el mutante S202A similar al proporcionado en el presente documento.

En algunas realizaciones, el agonista de oD1 que interactúa significativamente con la Ser188 de un D1R es un agonista de D1 completo o un superagonista de D1. En algunas realizaciones, el agonista de oD1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R es un agonista de D1 completo o un superagonista de D1.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 de un D1R es un agonista parcial de D1. En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R es un agonista parcial de D1.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R es también un agonista de D1 con desensibilización reducida D1R en el segundo aspecto.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R es un agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida en el cuarto aspecto.

En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R es también un agonista de D1 con una desensibilización reducida de D1R en el segundo aspecto y un agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina reducida en el cuarto aspecto.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un agonista de D1 que interactúa menos fuertemente con el Asp103 del D1R. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un agonista de D1 que interactúa significativamente con Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R, en el que el agonista de D1 interactúa menos fuertemente con Asp103 del D1R.

Tal como se usa en el presente documento, "interactuar menos intensamente con la Asp103" se refiere a un desplazamiento de CE_{50} veces que es menor de aproximadamente 100 cuando se mide mediante un estudio con el mutante D103A similar (o al mismo) al proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa menos intensamente con el Asp103 de un D1R cuando se une al D1R tiene un desplazamiento de CE_{50} veces menor de aproximadamente 95, 90, 85, u 80 medido mediante un estudio con el mutante D103A similar al proporcionado en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona, un agonista de D1 de longitud completa o un superagonista de D1 que interactúa menos fuertemente con Ser198 del D1R. En alguna realización adicional, la presente invención proporciona un agonista de D1 completo o un superagonista de D1 que interactúa menos intensamente con Ser198 del D1R e interactúa menos intensamente con Asp103 del D1R.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un agonista de D1 completo o un superagonista de D1 que interactúa significativamente con Ser188 pero no significativamente con Ser202 de un D1R en el que el agonista de D1 completo interactúa menos intensamente con Ser198 del D1R. En una realización adicional, el agonista de D1 completo o un superagonista de D1 interactúa menos intensamente con Asp103 del D1R. En otra realización adicional, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202, que interactúa menos intensamente con la Ser198, y que interactúa menos intensamente con la Asp103 de un D1R es también un agonista de D1 con sensibilización reducida de D1R en el segundo aspecto. En otra realización

adicional más, el agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 pero no significativamente con Ser202, que interactúa menos intensamente con la Ser198, y que interactúa menos intensamente con la Asp103 de un D1R es un agonista de D1 con una actividad de reclutamiento de β -arrestina en el cuarto aspecto.

5 Tal como se usa en el presente documento, "interactuar menos intensamente con la Ser198" se refiere a un desplazamiento de CE_{50} veces que es menor de aproximadamente 25 cuando se mide mediante un estudio con el mutante S198A similar (o al mismo) al proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el agonista de D1 que interactúa menos intensamente con el Ser198 de un D1R cuando se une al D1R tiene un desplazamiento de CE_{50} veces menor de aproximadamente 22, 20, 18, o 15 medido mediante un estudio con el mutante S198A similar (o el mismo) al proporcionado en el presente documento.

10 En un séptimo aspecto, la invención proporciona un agonista de D1 que interactúa significativamente con la Ser188 (opcional pero no significativamente con Ser202) para su uso en el tratamiento de un trastorno en un ser humano, en el que el trastorno se selecciona entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a EA, deterioro cognitivo asociado a EP, deterioro cognitivo asociado a tratamiento de farmacoterapia (por ejemplo, tratamiento con antagonistas de D2)], trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, ludopatía, sobrealimentación, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída en abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, un trastorno del movimiento [por ejemplo, discinesia (por ejemplo, corea, discinesia inducida por levodopa, o discinesia tardía), un trastorno Tic (por ejemplo, síndrome de Tourette) o temblores], un trastorno del movimiento inducido por terapia [por ejemplo, discinesia relacionada con el tratamiento (por ejemplo, LID) o temblor por discinesia relacionada con terapia (por ejemplo, temblor postural inducido por SSRI)], disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual posterior a SSRI), migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención, que incluyen *N*-óxidos y sales de los compuestos o *N*-óxidos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánicas conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posible.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden realizarse con disolventes adecuados, que pueden seleccionarse fácilmente por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo con un disolvente o con una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, los disolventes adecuados para una etapa particular de la reacción pueden seleccionarse por el experto en la materia.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos de diversos grupos químicos. La necesidad para la protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarrojo, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Los compuestos de Fórmula I y los intermedios de los mismos pueden prepararse de acuerdo a los siguientes esquemas de reacción y el análisis que los acompaña. A menos que se indique otra cosa, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{T1}, R^{T2}, Q¹, X¹, e Y¹, y la Fórmula I estructural en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se han definido anteriormente. En general los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de las descripciones contenidas en el presente documento. Determinados procedimientos para la fabricación de los

compuestos de la presente invención y los intermedios de los mismos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran en los siguientes esquemas de reacción. Se describen otros procedimientos en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento (que incluyen la descripción correspondiente) son solo a título ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

5 El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula I. En referencia al Esquema 1, los compuestos de Fórmula **1-1** [en la que Lg^1 es un grupo saliente adecuado, tal como triazolilo o halo (por ejemplo, Cl o Br)] o **1-2** [en la que Z^1 es un halógeno (Cl, Br, o I)] están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula **1-3** puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula **1-1** con un compuesto de Fórmula **1-2**, por ejemplo, calentando una mezcla de un compuesto de Fórmula **1-1** con un compuesto de Fórmula **1-2** en presencia de una base, tal como CS_2CO_3 , en un disolvente adecuado, tal como DMSO a temperaturas entre 50 °C y 120 °C durante aproximadamente 20 minutos a 48 horas. Como alternativa, puede emplearse un acoplamiento catalizado por metal (tal como usando un catalizador de paladio o de cobre) para conseguir el acoplamiento anteriormente mencionado. En esta variante del acoplamiento, puede calentarse una mezcla de un compuesto de Fórmula **1-1** y un compuesto de Fórmula **1-2** a temperaturas que varían entre 50 °C y 120 °C en presencia de una base [tal como CS_2CO_3], un catalizador metálico [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$] y un ligando [tal como BINAP] en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano, durante aproximadamente 30 minutos a 48 horas. Un compuesto de Fórmula **1-3** puede hacerse reaccionar posteriormente con un compuesto de Fórmula Q^1-Z^2 [en la que Z^2 puede ser Br; $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ en el que cada R es independientemente H o alquilo C_{1-6} o en el que dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 10 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ; un resto de trialkilestaño; o similares] mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula Q^1-Z^2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química.

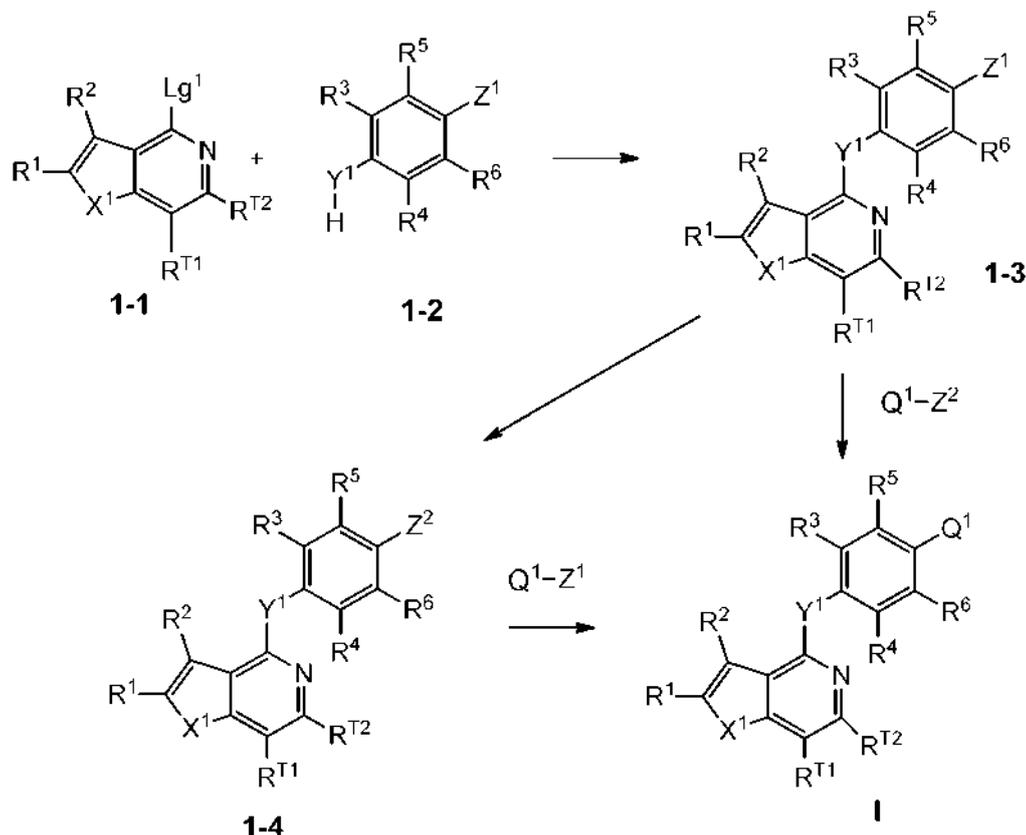
25 Como alternativa, un compuesto de Fórmula **1-3** puede convertirse a un compuesto de Fórmula **1-4** [en la que Z^2 se define como anteriormente]. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula **1-3** (en la que Z^1 es halógeno, tal como Br) puede convertirse a un compuesto de Fórmula **1-4** [en el que Z^2 es $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ en el que cada R es independientemente H o alquilo C_{1-6} o en el que dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo C_{1-6}] mediante procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. En este ejemplo, la reacción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **1-3** (en la que Z^1 es halógeno, tal como Br) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, una base adecuada [tal como acetato potásico], y un catalizador de paladio [tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)] en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano. En otro ejemplo, un compuesto de Fórmula **1-3** (en la que Z^1 es halógeno, tal como Br) puede convertirse a un compuesto de Fórmula **1-4** [en la que Z^2 es un resto trialkilitina] mediante procedimientos alternativos a los descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. En este ejemplo, la reacción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **1-3** (en la que Z^1 es halógeno, tal como Br) con un hexaalquildiestannano [tal como, hexametildiestannano] y un catalizador de paladio [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)] en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Después, un compuesto de Fórmula **1-4** puede hacerse reaccionar con un compuesto de Fórmula Q^1-Z^1 [en la que Z^1 se define como anteriormente] mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I.

45 Los compuestos de Fórmula Q^1-Z^1 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. EL tipo de reacción empleado depende de la selección de Z^1 y Z^2 . Por ejemplo, cuando Z^1 es halógeno o triflato y el reactivo Q^1-Z^2 es un ácido borónico o éster borónico, puede usarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]. En algunas realizaciones específicas, un yoduro, bromuro o triflato aromático de Fórmula **1-3** se combina con 1 a 3 equivalentes de un ácido aril o heteroaril borónico o éster borónico de Fórmula Q^1-Z^2 y una base adecuada, tal como 2 a 5 equivalentes de fosfato potásico, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF. Se añade un catalizador de paladio, tal como 0,01 equivalentes de precatalizador S-Phos [tal como aducto cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) - *tert*-butil metil éter}, y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas que varían entre 60 a 100 °C durante de 1 a 24 horas. Como alternativa, cuando Z^1 es halógeno o triflato y Z^2 es trialkilestaño, puede usarse un acoplamiento Stille [V. Farina y col., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula **1-3** [en la que Z^1 es bromuro, yoduro o triflato] puede combinarse 1,5 a 3 equivalentes de un compuesto de Fórmula Q^1-Z^2 [en la que el compuesto Q^1-Z^2 es un compuesto de estannano Q^1] en presencia de un catalizador de paladio, tal como 0,05 equivalentes de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, y la reacción puede calentarse a temperaturas que varían entre 100 °C a 130 °C durante 12 a 36 horas. En el que Z^1 es Br, I o triflato y Z^2 es Br o I, puede usarse un acoplamiento de Negishi [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula **1-3** [en la que Z^1 es bromuro, yoduro o triflato] pueden transmetalarse mediante tratamiento con 1 a 1,1 equivalentes de un reactivo de alquil-litio seguido de una solución de 1,2 a 1,4 equivalentes de cloruro de zinc en un disolvente apropiado, tal como

tetrahidrofurano a una temperatura que varía de -80 °C a -65 °C. Después de calentar a una temperatura entre 10 °C y 30 °C, la mezcla de reacción puede tratarse con un compuesto de Fórmula Q¹-Z² (en la que Z² es Br o I), y se calentó de 50 a 70 °C con la adición de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La reacción puede llevarse a cabo durante tiempos que varían de 1 a 24 horas. Ninguna de estas reacciones se limita al empleo del disolvente, base o catalizador descrito anteriormente, como muchas otras condiciones pueden usarse.

5

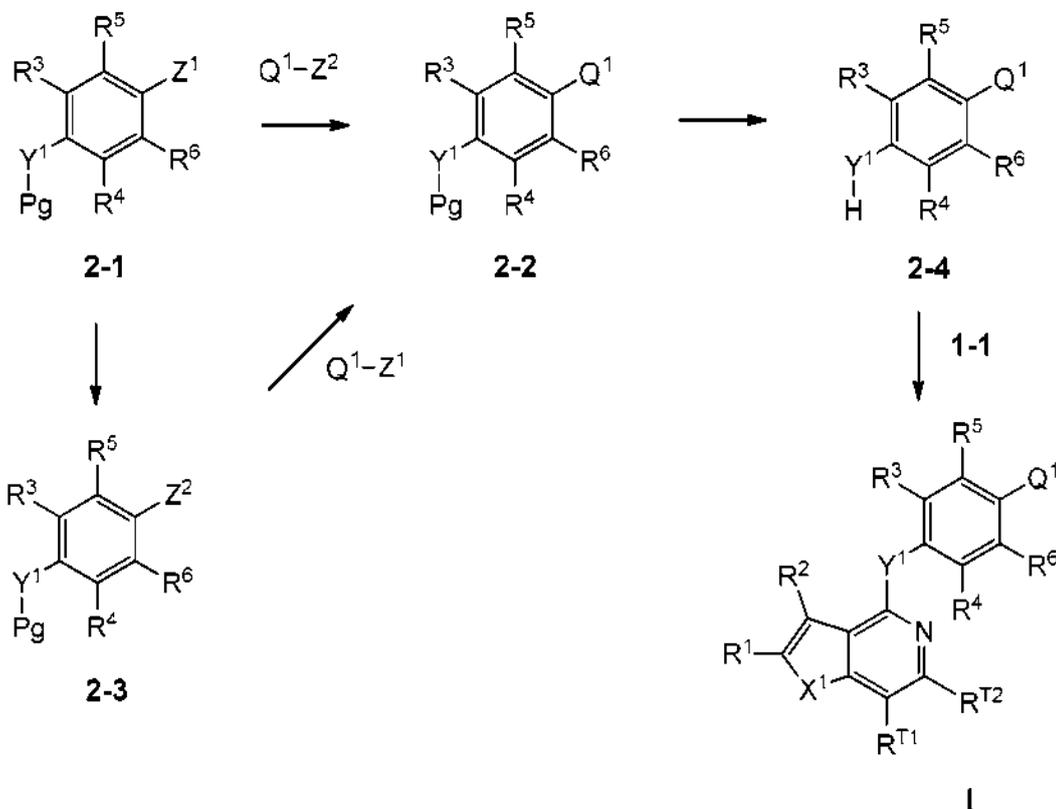
Esquema 1



El esquema 2 también se refiere a preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 2, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse utilizando transformaciones químicas análogas a las descritas en el Esquema 1, pero con un orden distinto en las etapas. Los compuestos de Fórmula 2-1 [en la que Pg es un grupo protector adecuado tal como Boc o Cbz cuando Y¹ es NH o metilo, o Pg es bencilo cuando Y¹ es O] están disponibles en el mercado o pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocido por los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 2-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 2-2 ya sea directamente o después de conversión a un compuesto de Fórmula 2-3 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Después, un compuesto de Fórmula 2-2 puede desprotegerse, usando las condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg, para obtener un compuesto de Fórmula 2-4, que a su vez se puede acoplar con un compuesto de Fórmula 1-1 en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de Fórmula I. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas a las descritas para la preparación de un compuesto de Fórmula 1-1 en el Esquema 1.

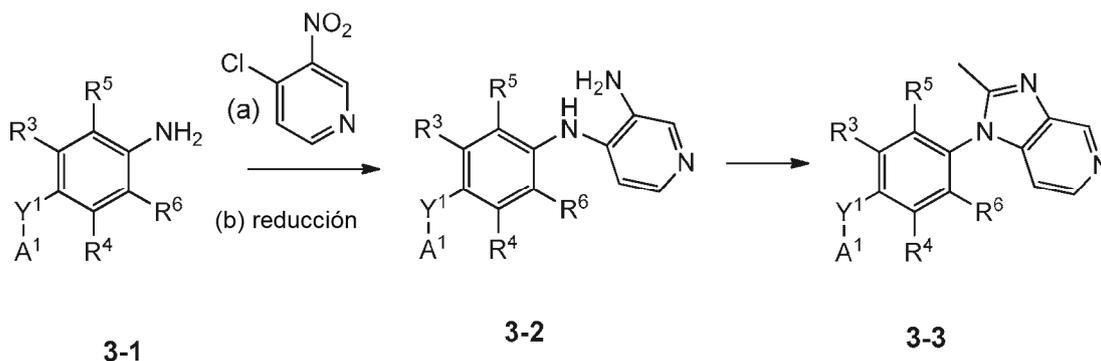
20

Esquema 2

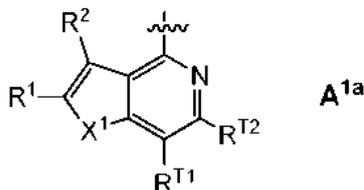


El Esquema 3 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 3-3 [en la que A¹ es Pg como se ha definido anteriormente o un resto de Fórmula A^{1a}]. Cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula 3-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-2. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula 3-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 3, los compuestos de Fórmula 3-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 3-1 puede hacerse reaccionar con 4-cloro-3-nitropiridina y el producto inicial puede reducirse posteriormente para obtener un compuesto de Fórmula 3-2. Los ejemplos de condiciones de reacción adecuadas para el acoplamiento de un compuesto de Fórmula 3-1 con 4-cloro-3-nitropiridina incluyen mezclar los dos reactivos con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente de reacción adecuado, tal como etanol, a temperaturas típicamente entre 0 °C y 100 °C durante aproximadamente 20 minutos a 48 horas. La reducción posterior del grupo nitro para proporcionar un compuesto de Fórmula 3-2 puede lograrse mediante, por ejemplo, la hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado, tal como metanol a presiones de hidrógeno, típicamente entre 1 atm y 4 atm. Después, un compuesto de Fórmula 3-2 puede hacerse reaccionar con anhídrido acético y ortoformiato de trietilo a temperaturas entre aproximadamente 100 °C y 150 °C durante aproximadamente 1 hora a 48 horas para obtener un compuesto de Fórmula 3-3.

Esquema 3

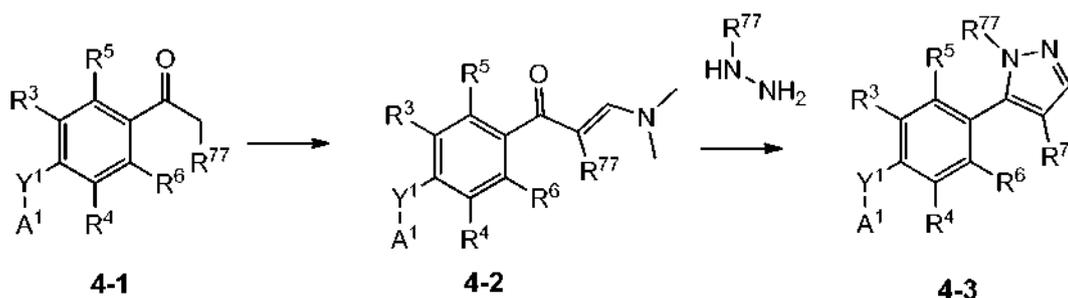


A¹ es Pg o un resto de A^{1a}:



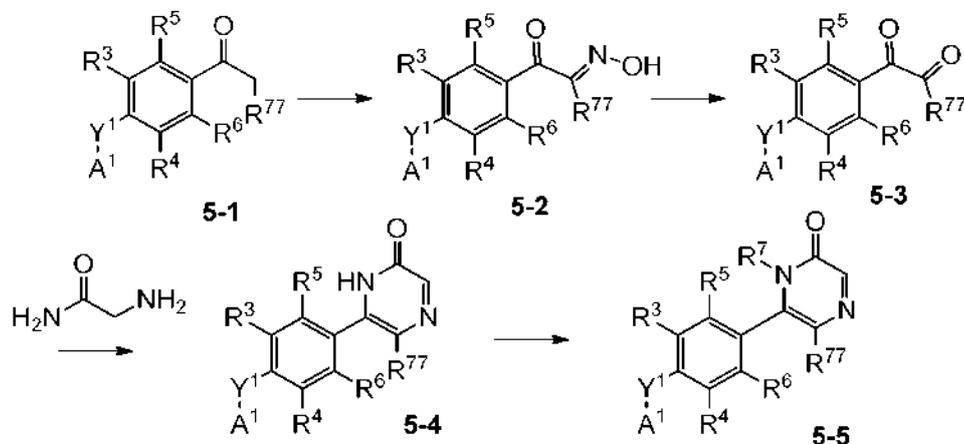
El Esquema 4 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 4-3 [en la que cada R⁷⁷ es independientemente H o R⁷ (tal como C₁₋₃ alquilo, por ejemplo metilo)]. Cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula 4-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-2. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula 4-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 4, los compuestos de Fórmula 4-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 4-2 puede prepararse haciendo reaccionar aril cetona de Fórmula 4-1 con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA) en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF, que también es un reactivo), a temperaturas típicamente entre 0 °C y 160 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Un pirazol de Fórmula 4-3 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 4-2 con una hidrazina de fórmula R⁷⁷-NHNH₂ en un disolvente adecuado, tal como DMF o 1,4-dioxano, a temperaturas típicamente entre 0 °C y 100 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

Esquema 4



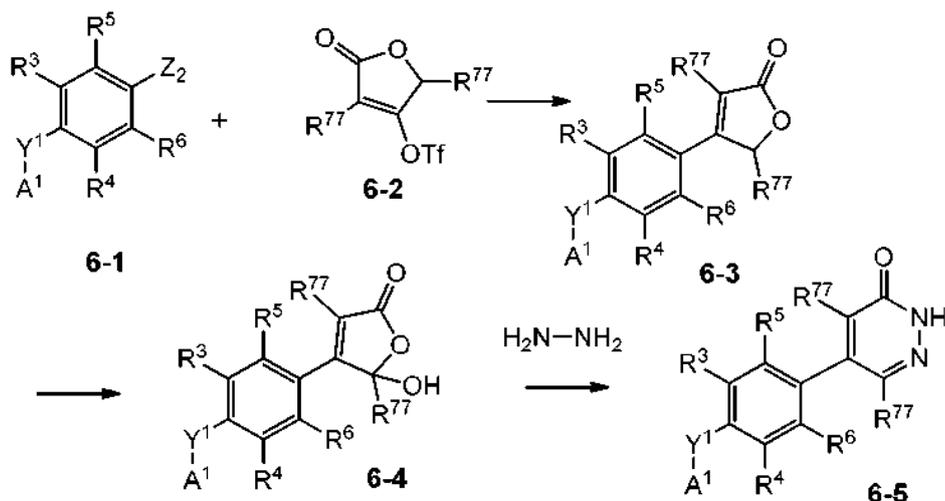
El Esquema 5 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 5-4 o 5-5 [en la que R⁷⁷ es H o R⁷ (tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo)]. Cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula 5-4 o 5-5 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-2. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula 5-4 o 5-5 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 5, los compuestos de Fórmula 5-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 5-2 puede prepararse haciendo reaccionar una arilcetona de Fórmula 5-1 con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isoamilo) en presencia de un ácido (tal como, ácido clorhídrico) a temperaturas típicamente entre 0 °C y 100 °C durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. La oxima resultante de Fórmula 5-2 puede convertirse a la dicetona de Fórmula 5-3 tras el tratamiento con formaldehído (o su equivalente, tal como metaformaldehído o poliformaldehído) en presencia de un ácido (tal como, una solución acuosa de ácido clorhídrico) a temperaturas típicamente entre 0 °C y 50 °C durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Las dicetonas de Fórmula 5-3 pueden hacerse reaccionar con glicinamida o una sal de la misma [tales como una sal del ácido acético] en presencia de una base, tal como hidróxido sódico para obtener pirazinonas de Fórmula 5-4. La alquilación del nitrógeno de pirazinona para obtener un compuesto de Fórmula 5-5 puede lograrse por tratamiento de un compuesto de Fórmula 5-4 con una base [tales como, LDA, LHMDs y similares] y un compuesto de la fórmula de R⁷Z³ (en la que Z³ es un grupo saliente aceptable, tal como Cl, Br, I, metanosulfonato y similares), en un disolvente adecuado, tal como DMF, 1,4-dioxano, o THF, a temperaturas típicamente entre 0 °C y 50 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

Esquema 5



El Esquema 6 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 6-5 [en la que cada R^{77} es independientemente H o R^7 (tal como C_{1-3} alquilo, por ejemplo metilo)]. Cuando A^1 es Pg, el compuesto de Fórmula 4-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 6-5. Cuando A^1 es A^{1a} , el compuesto de Fórmula 6-5 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 6, los compuestos de Fórmula 6-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 6-3 puede prepararse acoplado un compuesto de Fórmula 6-1 con un enol triflato de Fórmula 6-2. Los compuestos de Fórmula 6-2 pueden prepararse por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. El acoplamiento mencionado anteriormente puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 6-1 con 1 a 3 equivalentes de un triflato de Fórmula 6-2 en presencia de una base adecuada [tal como carbonato de potasio], un catalizador adecuado [tal como acetato de paladio (II)], un ligando adecuado [tal como triclorhexilfosfina], y opcionalmente una catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio, en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, 1,4-dioxano o THF), a temperaturas típicamente entre 20 °C y 80 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 6-3 puede hacerse reaccionar con 1 a 5 equivalentes de una base adecuada [tal como DBU] en una atmósfera de oxígeno para obtener un compuesto de Fórmula 6-4, en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF, 1,4-dioxano o THF), a temperaturas típicamente entre 20 °C y 80 °C, durante aproximadamente 12 horas a 48 horas. Un compuesto de Fórmula 6-5 puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 6-4 con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como 1-butanol, a temperaturas típicamente entre 20 °C y 120 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

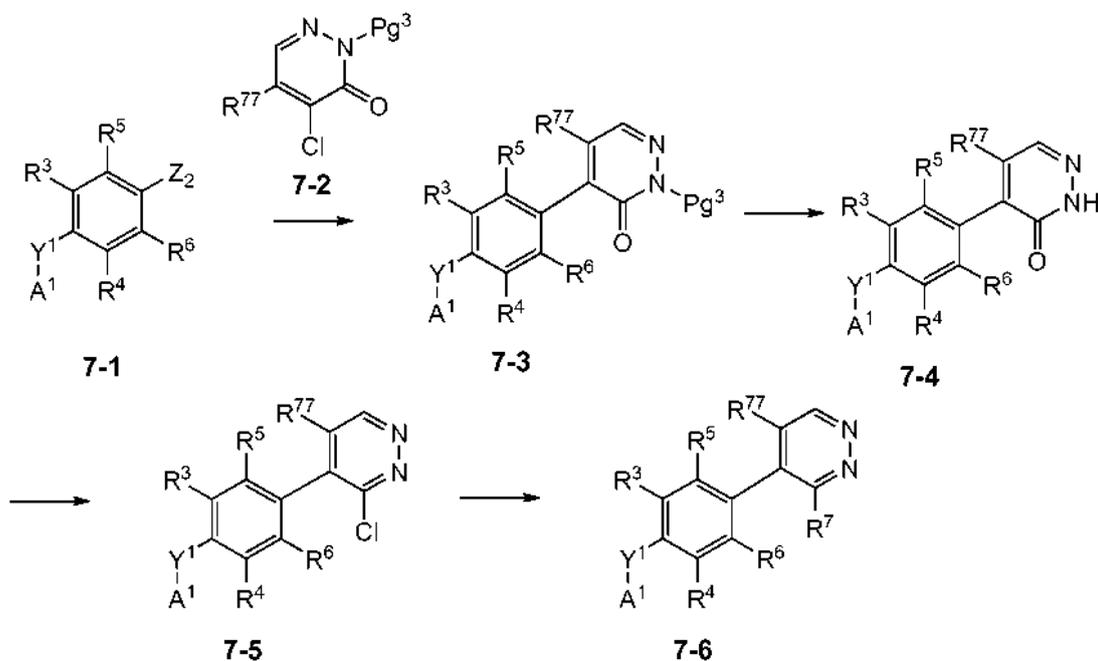
Esquema 6



El Esquema 7 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 7-6 [en la que R^{77} es H o R^7 (tal como alquilo C_{1-3} , por ejemplo, metilo)]. Cuando A^1 es Pg, el compuesto de Fórmula 7-6 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-2. Cuando A^1 es A^{1a} , el compuesto de Fórmula 7-6 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 7, los compuestos de Fórmula 7-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 7-3 puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 7-1 con un

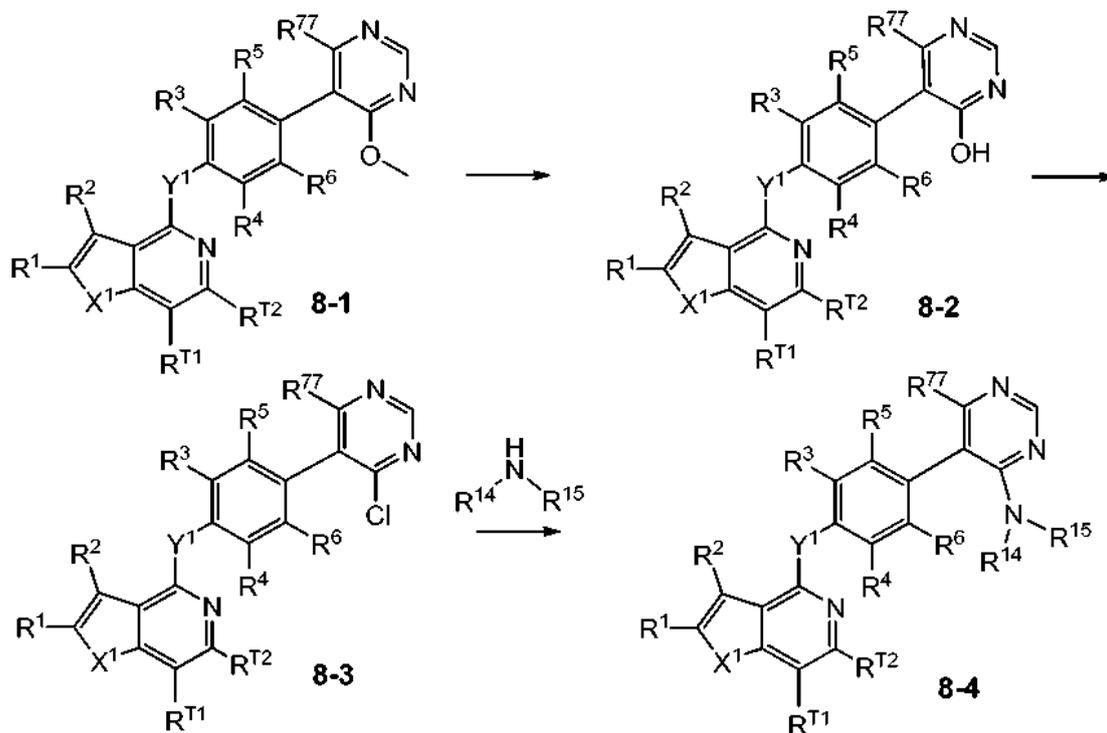
compuesto de Fórmula 7-2 [en la que Pg^3 es un grupo protector adecuado, tal como 2-tetrahidropiraniolo (THP)]. Un compuesto de Fórmula 7-2 puede prepararse por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. El acoplamiento mencionado anteriormente puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 7-1 con 1 a 3 equivalentes de un compuesto de Fórmula 7-2 en presencia de una base adecuada [tal como carbonato de cesio] y un catalizador adecuado [tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)], en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico (por ejemplo, 1,4-dioxano o THF), a temperaturas típicamente entre 50 °C y 120 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 7-4 puede obtenerse mediante la retirada del grupo protector Pg^3 , por ejemplo, tratando un compuesto de Fórmula 7-3 (en la que Pg^3 es, por ejemplo, THP) con HCl en un disolvente alcohólico [tal como 2-propanol] a temperaturas que varían entre 20 °C a 80 °C. El tratamiento de un compuesto de Fórmula 7-4 con oxiclورو de fósforo puede proporcionar un compuesto de Fórmula 7-5, a temperaturas típicamente entre 50 °C y 120 °C, durante aproximadamente 20 minutos a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 7-5 puede ser un intermedio reactivo en numerosas transformaciones químicas para obtener un compuesto de Fórmula 7-6. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 7-5 puede hacerse reaccionar con 1 a 3 equivalentes de trimetilaluminio y de 0,05 a 0,1 equivalentes de un catalizador de paladio adecuado [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)] en 1,4-dioxano para proporcionar un compuesto de Fórmula 7-6 [en la que el R^7 recién introducido es metilo], a temperaturas típicamente entre 50 °C y 120 °C, durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas.

Esquema 7



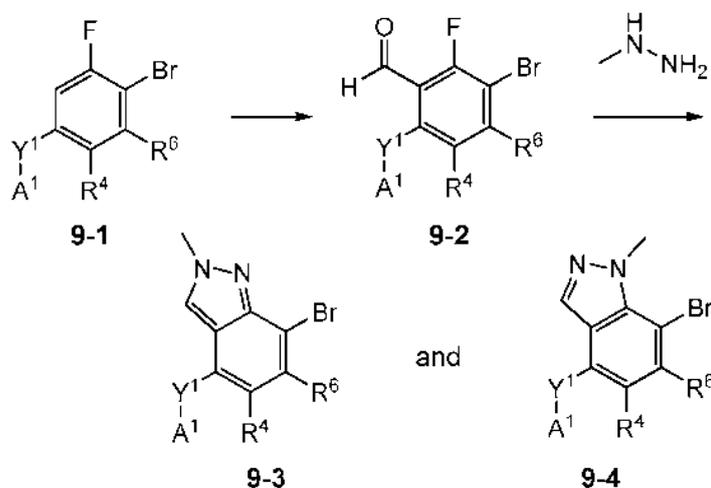
El Esquema 8 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 8-4 [en la que R^{77} es H o R^7 (tal como alquilo C_{1-3} , por ejemplo, metilo)], que es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 8, los compuestos de Fórmula 8-1 puede prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el Esquema 1. Un compuesto de Fórmula 8-2 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 8-1 con tribromuro de boro a temperaturas típicamente entre -50 °C y 50 °C durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 8-3 puede obtenerse tratando un compuesto de Fórmula 8-2 con oxiclورو de fósforo a temperaturas típicamente de 50 °C a 120 °C durante aproximadamente 20 minutos a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 8-3 puede hacerse reaccionar con 1 a 3 equivalentes de una amina adecuada $HNR^{14}R^{15}$, 1 a 5 equivalentes de una base [tal como trietilamina, diisopropilamina y similares] y una cantidad catalítica de fluoruro de cesio para obtener un compuesto de Fórmula 8-4 en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, 1,4-dioxano, DMF o dimetilsulfóxido), a temperaturas típicamente entre 50 °C y 150 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

Esquema 8



EL Esquema 9 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 9-3 y/o 9-4, que puede usarse en los Esquemas 1 y/o 2. Por ejemplo, cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula 9-3 o 9-4 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-1. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula 9-3 o 9-4 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 1-3. Con respecto al Esquema 9, los compuestos de Fórmula 9-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 9-2 puede prepararse tratando un compuesto de Fórmula 9-1 con una base adecuada [tal como diisopropilamida de litio] y después haciendo reaccionar el anión resultante con *N,N*-dimetilformamida en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, 1,4-dioxano o THF), a temperaturas típicamente entre -78 °C y 0 °C durante aproximadamente 1 hora a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 9-2 puede hacerse reaccionar con hidrazina de metilo para obtener una mezcla de compuestos de Fórmula 9-3 y Fórmula 9-4 en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano a temperaturas típicamente entre 50 °C y 150 °C, durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

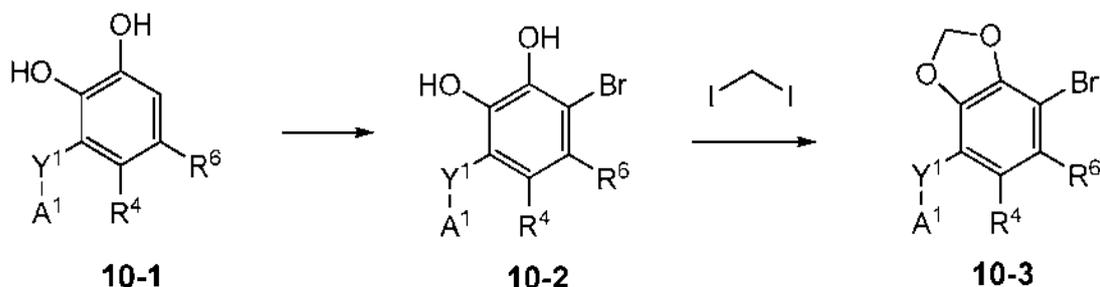
Esquema 9



Esquema 10 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 10-3, que puede usarse en los Esquemas 1 y/o 2. Por ejemplo, cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula 10-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 2-1. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula 10-3 es un ejemplo de un compuesto de Fórmula 1-3. Con respecto al Esquema 10, los compuestos de Fórmula 10-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los

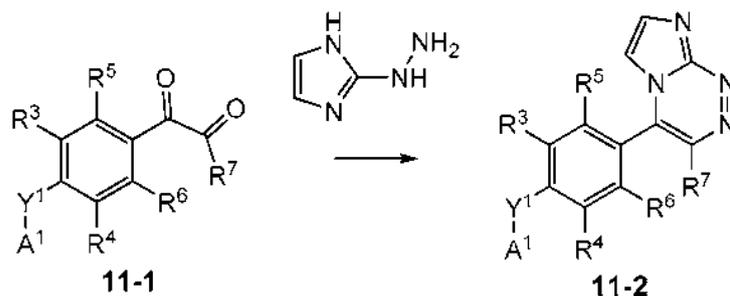
procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula **10-2** puede prepararse tratando un compuesto de Fórmula **10-1** con *N*-bromosuccinimida en un disolvente adecuado [tal como acetonitrilo] a temperaturas típicamente entre 0 °C y 20 °C durante aproximadamente 30 minutos a 6 horas. Un compuesto de Fórmula **10-2** puede hacerse reaccionar con diyodometano y una base adecuada [tal como carbonato de cesio] para obtener un compuesto de Fórmula **10-3**.

Esquema 10



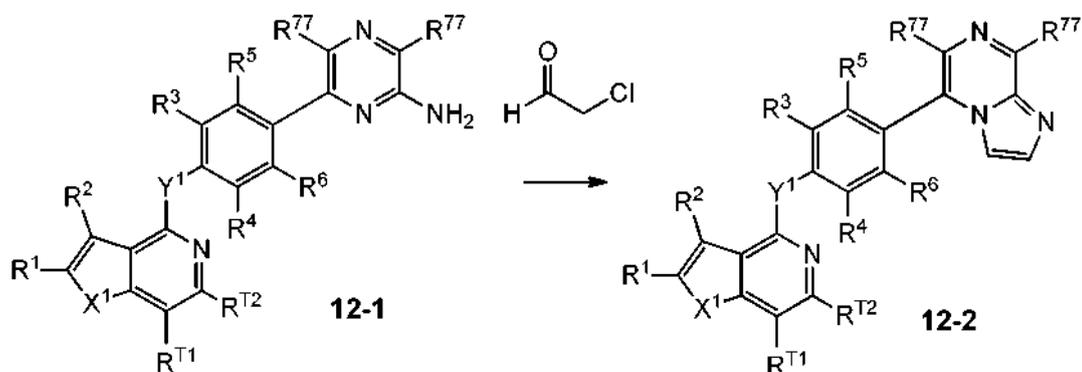
El Esquema 11 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula **11-2**. Cuando A¹ es Pg, el compuesto de Fórmula **11-2** es un ejemplo de un compuesto de Fórmula **2-2**. Cuando A¹ es A^{1a}, el compuesto de Fórmula **11-2** es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 11, los compuestos de Fórmula **11-1** puede prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el Esquema 5. Un compuesto de Fórmula **11-1** puede hacerse reaccionar con 2-hidrazinil-1*H*-imidazol en un disolvente adecuado, tal como DMF para obtener un compuesto de Fórmula **11-2** a temperaturas entre aproximadamente 80 °C y 120 °C.

Esquema 11



El Esquema 12 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula **12-2** [en la que cada R⁷⁷ es independientemente H o R⁷ (tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo)], que es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 12, un compuesto de Fórmula **12-1** puede prepararse por los procedimientos descritos en el Esquema 1. Un compuesto de Fórmula **12-1** pueden hacerse reaccionar con cloroacetaldehído para obtener un compuesto de Fórmula **12-2** a temperaturas típicamente entre 80 °C y 120 °C durante aproximadamente 1 hora a 24 horas.

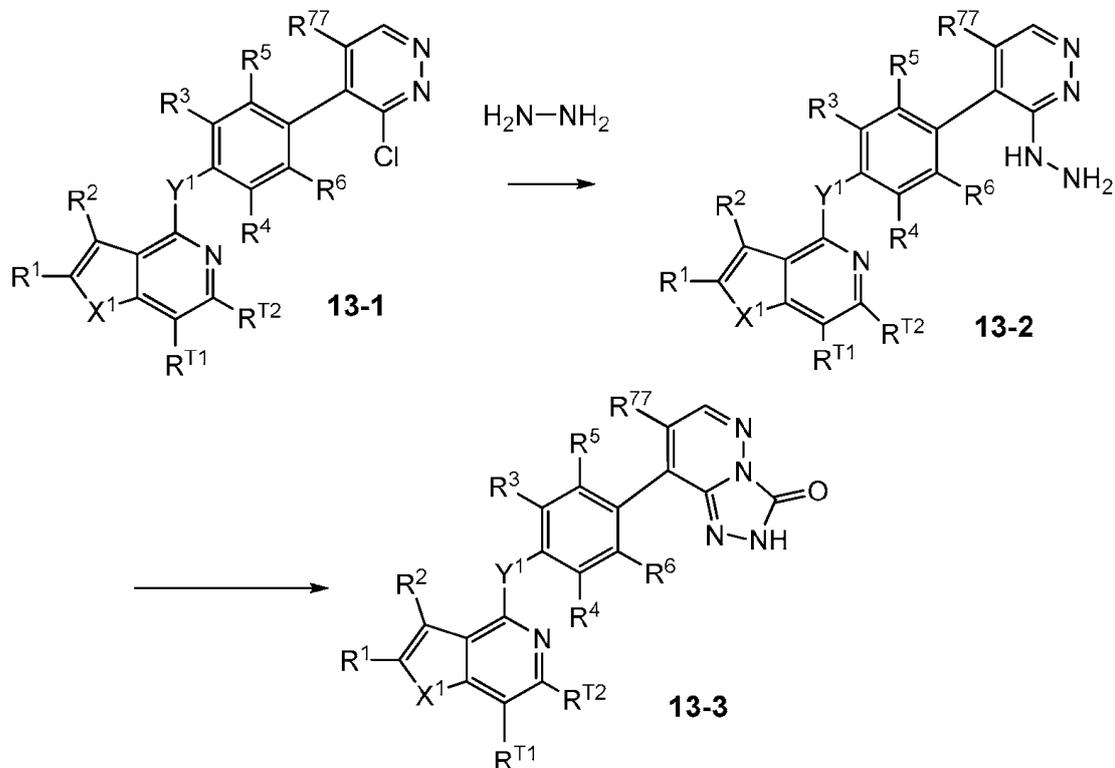
Esquema 12



El Esquema 13 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula **13-3** [en la que R⁷⁷ es H o R⁷ (tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo)], que es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I. Con respecto al Esquema 13, un compuesto de Fórmula **13-1** puede prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el Esquema 7. Un compuesto de Fórmula **13-2** puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **13-1** con hidrazina en

un disolvente adecuado, tal como etanol a temperaturas típicamente entre 60 °C y 100 °C durante aproximadamente 12 a 24 horas. Un compuesto de Fórmula **13-2** puede hacerse reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente, tal como acetonitrilo para obtener un compuesto de Fórmula **13-3**.

Esquema 13

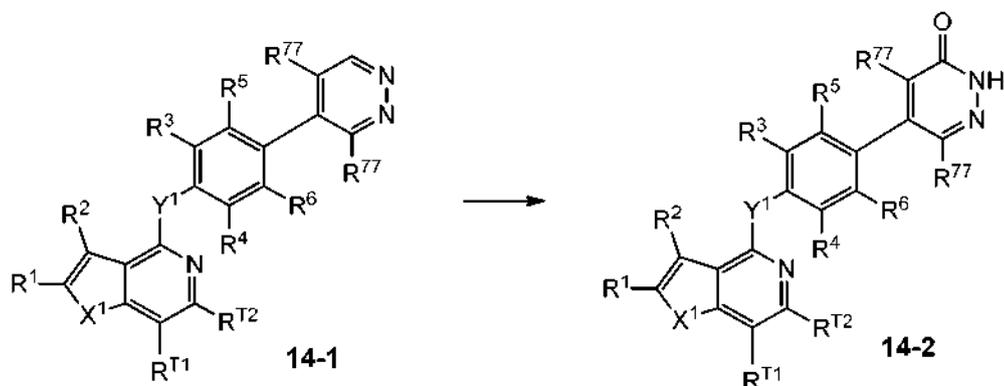


5

Adicionalmente, un compuesto de Fórmula I también puede prepararse por modificación enzimática [tal como oxidación microbiana] de un compuesto relacionado de Fórmula I. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 14, la incubación de un compuesto de Fórmula I [por ejemplo, en la que Q¹ es un resto que puede oxidarse, tal como un piridinilo opcionalmente sustituido en un compuesto de Fórmula **14-1** (en la que cada R⁷⁷ es independientemente H o R⁷ (tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo))] con *Pseudomonas putida* para un tiempo de reacción entre 24 y 96 horas en un tampón adecuado puede proporcionar un compuesto alternativo de Fórmula I (por ejemplo, en la que Q¹ es un piridazinilo opcionalmente sustituido en un compuesto de Fórmula **14-2**).

10

Esquema 14



15 Se pueden obtener materiales de partida e intermedios adicionales útiles para preparar los compuestos de la presente invención a partir de proveedores químicos tales como Sigma-Aldrich o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica química.

Los expertos en la materia pueden reconocer que en todos los esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en una parte de la estructura del compuesto, como un grupo sustituyente, por ejemplo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X¹, Y¹, Q¹, etc., pueden hacerse modificaciones adicionales si es apropiado

20

y/o deseado, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un grupo -CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse a una amida; un ácido carboxílico puede convertirse a un éster, que a su vez se puede reducir a un alcohol, que a su vez puede modificarse adicionalmente. Para otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un mejor grupo saliente, tal como un mesilato, que a su vez es adecuado para la sustitución nucleófila, tal como por un ion cianuro (CN⁻). Para otro ejemplo, un -S- puede oxidarse a -S(=O)- y/o -S(=O)₂-. Por otro ejemplo más, un enlace insaturado, tal como C=C o C≡C puede reducirse a un enlace saturado por hidrogenación. En algunas realizaciones, un resto de amina primaria o de una amina secundaria (presente en un grupo sustituyente, tal como R², R⁵, etc.) puede convertirse a una amida, sulfonamida, urea o resto tiourea haciendo reaccionar con un reactivo apropiado, tal como un cloruro de ácido, un cloruro de sulfonilo, un isocianato o un compuesto de tioisocianato. Un experto en la materia reconocerá además, tales modificaciones. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse a otro compuesto de Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De forma análoga, los expertos en la materia también pueden reconocer que en todos los esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en el grupo sustituyente, tal como R³, R⁵, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el transcurso del esquema sintético descrito en el presente documento, si fuese apropiado y/o deseado. Por ejemplo, un grupo OH puede protegerse por un grupo bencilo, metilo o acetilo, que puede desprotegerse y convertirse nuevamente en el grupo OH en una etapa posterior del procedimiento sintético. Para otro ejemplo, un grupo NH₂ puede protegerse mediante un grupo benciloxicarbonilo (Boc), que puede desprotegerse y convertirse nuevamente en el grupo NH₂ en una etapa posterior del procedimiento sintético.

Como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" (o "reacción" o "reaccionado") se refiere a la unión de reactivos químicos designados de tal manera que tiene lugar una transformación química que genera un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. Las reacciones pueden tener lugar en presencia o ausencia de disolvente.

Los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento incluyen compuestos de Fórmula I, *N*-óxidos de los mismos, y sales de los compuestos y los *N*-óxidos.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como atropisómeros, racematos, enantiómeros o diastereómeros. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato, usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto en la materia. Los compuestos quirales de Fórmula I (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contenía del 0 % al 50 % de 2-propanol, típicamente del 2 % al 20 %, y del 0 % al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994), la divulgación de la cual se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad. Las técnicas estereoselectivas adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia.

Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alqueno o alquenoileno (alquilideno), son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales ya conocidos por los en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

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

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico,

tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido bitárrico, ácido ascórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácidos pamoico [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido etanosulfónico o similar.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I (que incluyen compuestos de Fórmula Ia o Ib) pueden prepararse por uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el ácido o base deseados;
- (ii) mediante la retirada de un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula I o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o
- (iii) convertir una sal del compuesto de Fórmula I en otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a no casi ionizada.

Los polimorfos pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización.

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

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

También se desvelan compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxido de los mismos) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

También se desvelan Profármacos que pueden, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los compuestos de Fórmula I deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través de pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de

dosificación más apropiada y la ruta de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

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

Pueden administrarse solos o junto con uno o más compuestos distintos de la invención o junto con uno o más fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Pharmaceutical Sciences*, de Remington, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse oralmente. La administración oral puede incluir deglución, para que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas suaves y duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); goma de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas suaves o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprende un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en disolución rápida, formas de dosificación de rápida desintegración, tales como las descritas por Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 2001, 11, 981-986.

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1 % en peso hasta el 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente desde el 5 % en peso hasta el 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódico, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el desintegrante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, por ejemplo, del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado con aerosol, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

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

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de zinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, por ejemplo, del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

- 5 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de desintegrante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.
- Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o fundidas, fundirse en estado fundido o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.
- 10 La formulación de comprimidos se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- 15 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película delgada hinchables, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de Fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsificador, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- 20 El compuesto de Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o *N*-óxido del mismo) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente del 1 % en peso al 80 % en peso, más típicamente del 20 % en peso al 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción menor de la composición, típicamente hasta el 30 % en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de Fórmula I puede estar en forma de perlas multiparticuladas.
- El polímero formador de película se puede seleccionar a partir de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.
- 25 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes enfriantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.
- 30 Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel de soporte pelable. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador revestidor combinado, o mediante secado por congelación o sometido a vacío.
- Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 35 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., *Pharmaceutical Technology Online*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.
- 40 Los compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o *N*-óxido de los mismos) también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramusculares, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.
- 45 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (por ejemplo a un pH de 3 a 9), pero, en algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.
- 50 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia.
- La solubilidad de los compuestos de Fórmula I usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

- Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.
- Los compuestos de la invención (o sus sales farmacéuticamente aceptables o *N*-óxido de los mismos) también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, formulaciones para empolvado, aderezos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase *por ejemplo*, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955-958.
- Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microagujas o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).
- Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- Los compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya se asolo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, talles como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador (por ejemplo, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- El recipiente de presión, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del propelente o propelentes activos como disolvente y un agente tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.
- Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverizador.
- Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuado, tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, puede añadirse a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.
- Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- En el caso de los inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención están típicamente dispuestas para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene de 0,01 a 100 mg del compuesto de Fórmula I. La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 1 µg a 200 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse rectal o vaginalmente, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.

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

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en isotónico, ajustado al pH, solución salina estéril. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

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

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

25 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizador. Los más comúnmente usados para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

30 Dado que la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/afecciones descritas en este documento con una combinación de principios activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de dicho compuesto o profármaco y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El kit comprende medios para contener las composiciones separadas tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados.
35 La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran por ejemplo en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), administrados en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

40 Un ejemplo de tal kit es un llamado paquete blíster. Los paquetes de blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico transparente. Durante el procedimiento de embalaje se forman rebajes en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de las comprimidos o cápsulas que deben empacarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material
45 relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o cápsulas están selladas en los rebajes entre la lámina de plástico y la lámina. En algunas realizaciones, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del paquete de ampollas aplicando presión manualmente sobre las cavidades mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del rebaje. Después puede retirarse el comprimido o cápsula a
50 través de dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar una ayuda de memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas, por lo que los números corresponden con los días del régimen que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificadas. Otro ejemplo de tal ayuda de memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue a continuación "Primera semana, Lunes, Martes, etc.... Segunda semana, Lunes, Martes,..." etc. Otras variaciones de ayudas de memoria serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse en un día determinado. Asimismo, una dosis diaria de compuesto de Fórmula I puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varias comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda de memoria debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso previsto. Por ejemplo, el dispensador está equipado con una ayuda de memoria, a fin de facilitar aún más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal ayuda de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal ayuda de memoria es una memoria de microchips alimentada por batería acoplada con una lectura de cristal líquido, o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y / o le recuerda a uno cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

La invención se describirá con mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" en lo que se refiere a concentración significa Normal, "M" significa molar, "ml" significa mililitro, "mmol" significa milimol, "μmol" significa micromol, "equiv." significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "MHz" significa megahercio, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

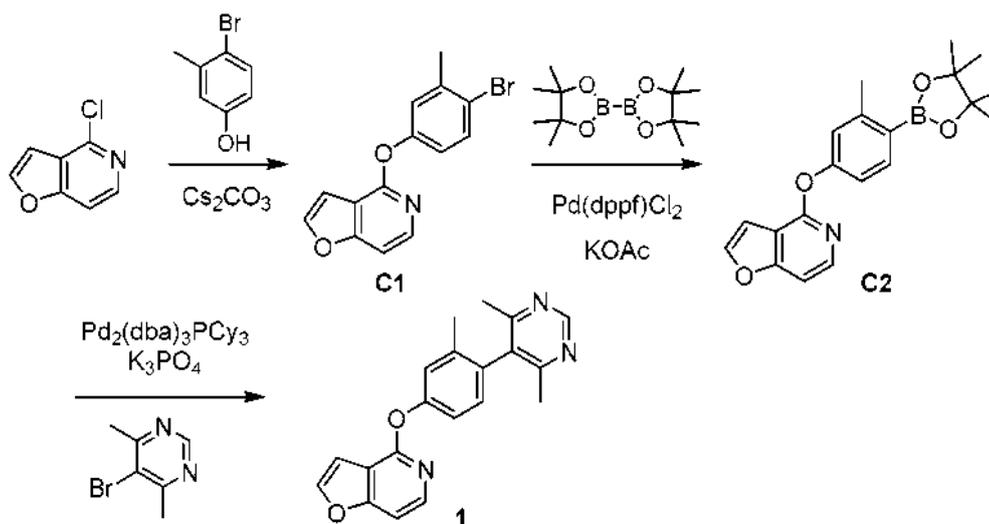
Ejemplos

Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o compuestos intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, que incluyen disolventes anhidros en los que sea apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). De forma general, los productos se secaron al vacío antes de iniciar reacciones posteriores, o enviarse para ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se notificaron tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), la ionización química a presión atmosférica (APCI), o la cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos en los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar atropisómeros (o atropenantiómeros) de ciertos compuestos de la invención. La rotación óptica de un atropisómero se midió usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en el sentido de las agujas del reloj se designó como atropisómero (+) [o el atropenantiómero (+)] y un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en sentido antihorario se designó como atropisómero (-) [o el atropenantiómero (-)].

Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a elaboración en caso preciso. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolvente utilizadas para los eluyentes / gradientes se eligieron para proporcionar tiempos de retención o R_f apropiados.

Ejemplo 1

4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (1)



Etapa 1. Síntesis de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina (C1).

A una solución de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (120 g, 781 mmol) en dimetilsulfóxido (1,56 l) se le añadieron carbonato de cesio (509 g, 1,56 mol) y 4-bromo-3-metilfenol (161 g, 861 mmol) y la reacción se calentó a 125 °C durante 16 horas. En ese momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (5 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,5 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2,5 l), se lavó con una

solución acuosa saturada de cloruro sódico (2,5 l), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 2% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 205 g, 674 mmol, 86 %. CLEM m/z 304,0, 306,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=5,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=8,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=2,5, 0,8$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C2).

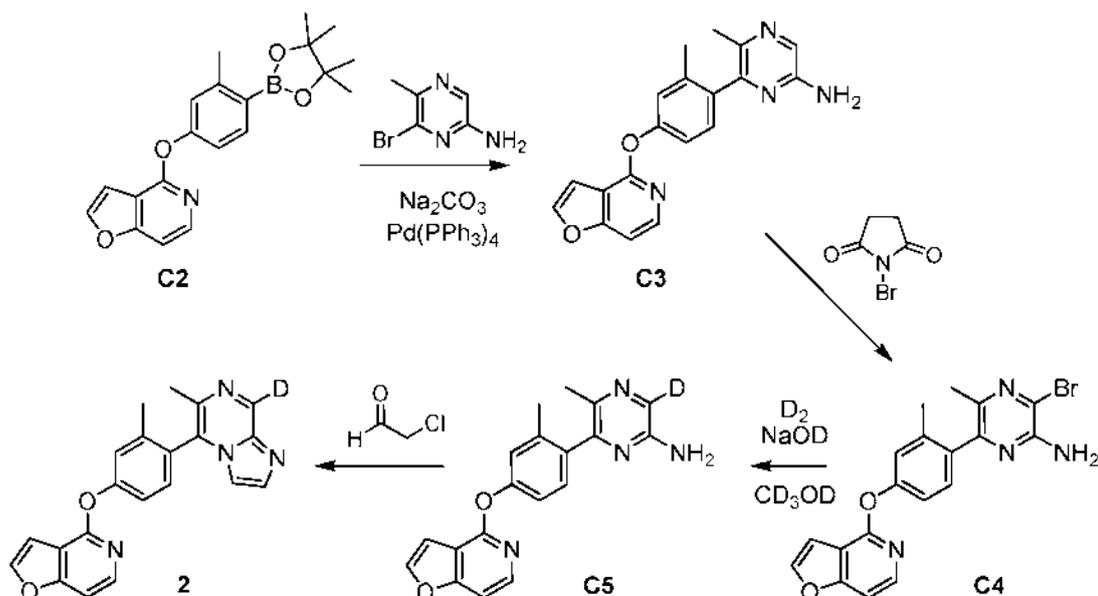
A una solución en agitación de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina (C1) (50,0 g, 164 mmol) en 1,4-dioxano (1,02 l) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (41,76 g, 164,4 mmol), acetato potásico (64,6 g, 658 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (6,0 g, 8,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite, y el lecho se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 2% en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 40,0 g, 114 mmol, 70 %. CLEM m/z 352,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (1).

Se combinaron 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C2) (250 mg, 0,712 mmol), 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (160 mg, 0,855 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (95 %, 26,9 mg, 0,142 mmol), triclorohexilfosfina (79,9 mg, 0,285 mmol) y fosfato potásico (302 mg, 1,42 mmol) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano y agua (12 ml) y se sometió a irradiación en un reactor de microondas a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite; el filtrado se concentró a presión reducida, se recogió en acetato de etilo, se filtró a través de gel de sílice (1 g) y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% al 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 123 mg, 0,371 mmol, 52 %. CLEM m/z 332,1 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,24 (d a, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd a, $J=8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 2

5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8- ^2H]-imidazo[1,2-a]pirazina (2)



Etapa 1. Síntesis de 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (C3).

Se combinaron 6-bromo-5-metilpirazin-2-amina (que puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de N. Sato, J. Heterocicl. Chem. 1980, 171, 143-147) (2,40 g, 12,8 mmol), 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C2) (4,48 g, 12,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (95 %, 466 mg, 0,383 mmol) en un tubo de presión y se disolvieron en 1,4-dioxano (60 ml) y etanol (20 ml). Se añadió una solución de carbonato sódico (2,0 M en agua, 19,1 ml, 38,2 mmol) y se burbujó argón a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. El tubo se cerró herméticamente y después se calentó a 140 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción

se combinó con una segunda mezcla de reacción idéntica para el tratamiento. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron; los sólidos que quedaban en los recipientes de reacción se suspendieron en agua y se filtraron y la torta del filtro se lavó con etanol. Todos los filtrados orgánicos se pasaron a través de una capa de Celite y el lecho de Celite se lavó con etanol. Estos filtrados se concentraron al vacío, y el sólido resultante se suspendió en agua, se filtró y se lavó con agua. Después, el sólido se suspendió en heptano/éter dietílico 1:1, se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 6,774 g, 20,38 mmol, 80 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd a, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*=2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,18 (s a, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s a, 3H).

10 **Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (C4).**

Se añadió *N*-bromosuccinimida (95 %, 609 mg, 3,25 mmol) a una solución de 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (**C3**) (900 mg, 2,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una pequeña cantidad de agua. Después de la adsorción sobre gel de sílice, el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano). El material purificado se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico 1:1, con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico para retirar residual *N,N*-dimetilformamida. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 700 mg, 1,71 mmol, 63 %. CLEM *m/z* 412,9 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,17 (d a, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (dd a, *J*=8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*=2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,51 (s a, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s a, 3H).

20 **Etapa 3. Síntesis de 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metil-[3-²H]-pirazin-2-amina (C5).**

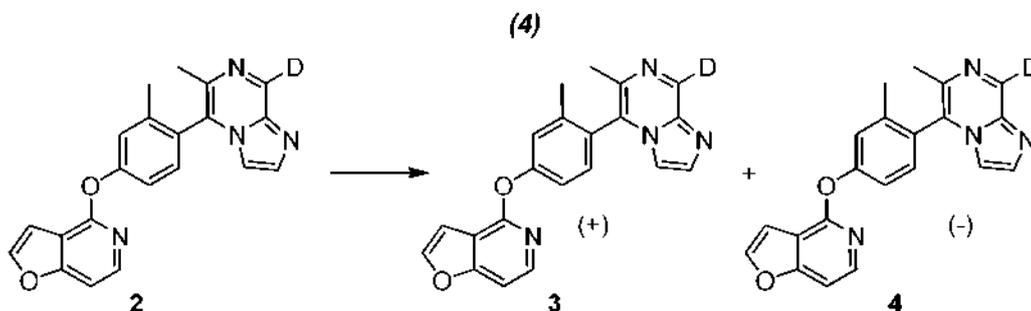
Se disolvió 3-bromo-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (**C4**) (575 mg, 1,40 mmol) en una mezcla de ²H₄-metanol y ²H₆-acetona en calentamiento suave. La solución se dejó en reposo durante 10 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano/²H₄-metanol (30 ml) 1:1 y una solución de deuteróxido sódico en ²H₄-metanol (3 mM, 1,5 equivalentes), y se hidrogenó 34,47 kPa de ²H₂ durante 2,5 horas a temperatura ambiente, usando un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (5 % de la carga). Después, la mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador y se concentró a presión reducida, para proporcionar un sólido de color amarillo. Este sólido se suspendió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, se filtró y se aclaró con acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Se encontró que el filtrado contenía producto adicional mediante análisis CLEM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo, que se lavó con acetato de etilo; el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y se descargó. El filtrado se combinó con el sólido de color amarillo recogido inicialmente, se diluyó con acetato de etilo adicional y se lavó con agua, con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un sólido de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % a 100 % de acetato de etilo en heptano). Se obtuvo un sólido de color amarillo; tras el intento de disolución en acetato de etilo, se formó un sólido de color blanco, que se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 207 mg, 0,621 mmol, 44 %. CLEM *m/z* 334,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,15 (d a, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,06 (dd, *J*=2,2, 1,1 Hz, 1H), 6,18 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s a, 3H).

30 **Etapa 4. Síntesis de 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8-²H]-imidazo[1,2-*a*]pirazina (2).**

Se añadió cloroacetaldehído (solución al 55 % en agua, 1,28 ml, 10,9 mmol) a una mezcla de 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metil-[3-²H]-pirazin-2-amina (**C5**) (182 mg, 0,546 mmol) en agua (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml), después, se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 a 10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 158 mg, 0,442 mmol, 81 %. CLEM *m/z* 358,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d a, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd a, *J*=8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s a, 3H).

Ejemplos 3 y 4

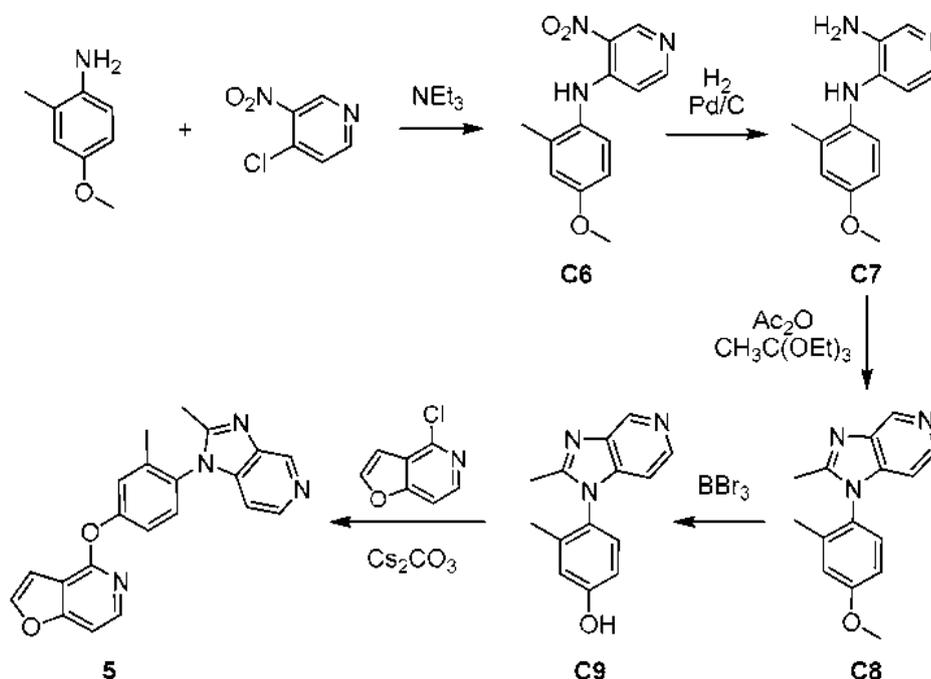
(+)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8-²H]-imidazo[1,2-a]pirazina (**3**) y (-)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8-²H]-imidazo[1,2-a]pirazina (**4**)



- 5 La separación quiral de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8-²H]-imidazo[1,2-a]pirazina (**2**) (0,158 g) se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 3:1) para proporcionar **3** [píco que eluyó en primer lugar, designado como el atropisómero (+) de acuerdo con sus datos de rotación observados, 50 mg, 32 %] y **4** [piro que eluyó en segundo lugar, designado como el atropisómero (-) de acuerdo con sus datos de rotación observados, 55 mg, 34 %]. Compuesto **3**: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m a, 1 H), 7,71 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,96 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). Compuesto **4**: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 5

1-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (**5**)



Etapa 1. Síntesis de N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-nitropiridin-4-amina (C6).

- 20 Una solución de 4-metoxi-2-metilánilina (23,8 g, 173 mmol), 4-cloro-3-nitropiridina (25 g, 160 mmol) y trietilamina (33,0 ml, 237 mmol) en etanol (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho espeso de gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo, 1 l). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color púrpura, que solidificó después de un periodo de reposo. Este material se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 41 g, 160 mmol, 100 %. CLEM *m/z* 260,1 (M+H).

Etapa 2. Síntesis de *N*⁴-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-3,4-diamina (C7).

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 3 x 2,12 g) a cada uno de los tres lotes de *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-nitropiridin-4-amina (C6) (cada uno de aproximadamente 10 g; total 31 g, 120 mmol) en metanol (3 x 100 ml). Las tres suspensiones se hidrogenaron independientemente a 310,26 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente en un agitador Parr durante 24 horas. Las tres mezclas de reacción se combinaron, se filtraron a través de una capa de Celite y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice [Gradiente: 2 % a 10 % (amoníaco 1,7 M en metanol) en diclorometano] proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo claro. Rendimiento: 24,0 g, 105 mmol, 88 %. CLEM *m/z* 230,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,84 (d a, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,78 (dd a, *J*=8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (C8).

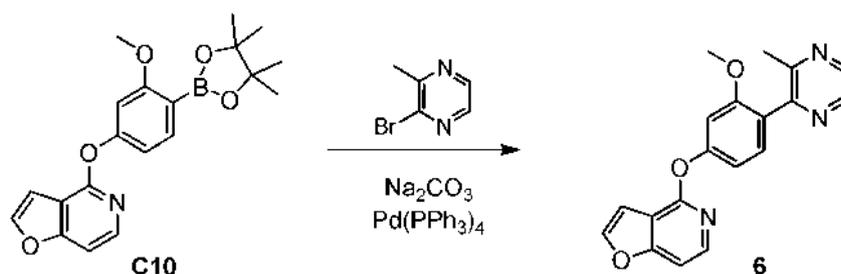
Una mezcla de *N*⁴-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-3,4-diamina (C7) (3,95 g, 17,2 mmol), anhídrido acético (1,96 ml, 20,7 mmol) y ortoacetato de trietilo (99 %, 15,9 ml, 86,4 mmol) se calentó a 145 °C durante 1 hora, después a 100 °C durante 48 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 2 % a 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color rosa claro. Rendimiento: 4,10 g, 16,2 mmol, 94 %. CLEM *m/z* 254,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d a, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (s a, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 3-metil-4-(2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)fenol (C9).

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano, 44,1 ml, 44,1 mmol) a una solución de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (C8) (3,72 g, 14,7 mmol) en diclorometano (150 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se inactivó lentamente con metanol (20 ml). En ese momento, el baño de refrigeración se retiró; la mezcla se dejó que alcanzara temperatura ambiente y después se agitó durante 15 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío, se añadió metanol (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Tras concentrar a presión reducida, el sólido resultante se recogió directamente para la siguiente etapa. CLEM *m/z* 240,1 (M+H).

Etapa 5. Síntesis de 1-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-*il*oxi)-2-metilfenil]-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (5).

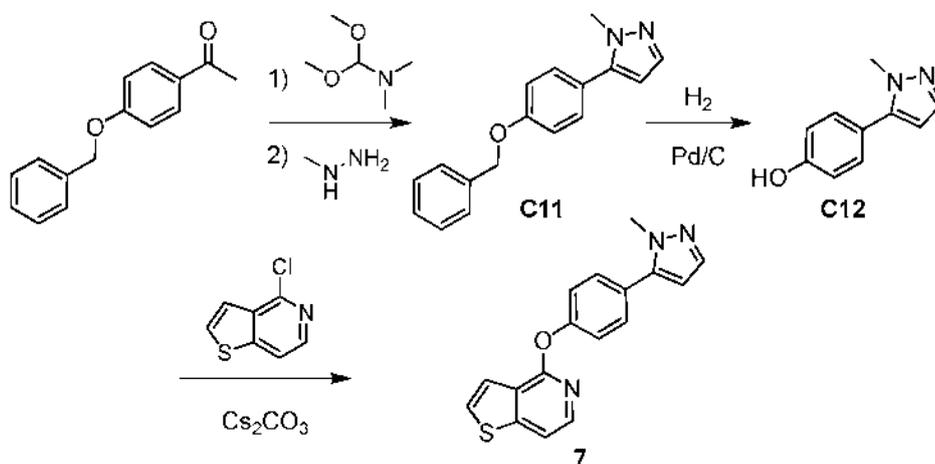
Una mezcla de 3-metil-4-(2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-*il*)fenol (C9) (de la etapa precedente, ≤14,7 mmol), 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina (2,37 g, 15,4 mmol) y carbonato de cesio (99 %, 19,3 g, 58,6 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) se calentó a 140 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua, con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (4 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 2 % a 10 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo, que se disolvió en *tert*-butil metil éter (500 ml), se trató sobre carbono activado (5 g) y se calentó a 40 °C. La mezcla se filtró para proporcionar una solución incolora, que se concentró a reflujo hasta que se enturbió (~150 ml de *tert*-butil metil éter restante). Tras el enfriamiento gradual a temperatura ambiente, se formó un precipitado. La filtración y el lavado con éter dietílico proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco de flujo libre. Rendimiento: 2,02 g, 5,67 mmol, 39 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 357,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,00 (dd, *J*=5,5, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,99 (s a, 3H).

Ejemplo 6**4-[3-Metoxi-4-(3-metilpirazin-2-*il*)fenoxi]furo[3,2-*c*]piridina (6)**

Se combinaron 2-bromo-3-metilpirazina (104 mg, 0,600 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (95 %, 133 mg, 0,109 mmol) y carbonato sódico (175 mg, 1,64 mmol) con 4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina [**C10**, que se preparó de manera análoga a 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1] (200 mg, 0,545 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sobrenadante se decantó en otro matraz. Los sólidos restantes se lavaron con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las porciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación se realizó dos veces usando cromatografía sobre gel de sílice (Primera columna: Eluyente: 2 % de metanol en diclorometano; Segunda columna: Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano). Las fracciones incoloras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 85 mg, 0,25 mmol, 46 %. CLEM m/z 334,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (cuadruplete AB, doblete de campo bajo se amplía, $J_{AB}=2,5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=14$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,88 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). Las fracciones de color amarillo se volvieron a purificar para proporcionar producto adicional: 55 mg, rendimiento global: 75 %.

Ejemplo 7

4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]tieno[3,2-c]piridina (**7**)



Etapa 1. Síntesis de 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-metil-1H-pirazol (**C11**).

Se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (94 %, 19,0 ml, 134 mmol) a una solución de 1-[4-(benciloxi)fenil]etanona (15,32 g, 67,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. En ese momento, el condensador de reflujo se reemplazó por un cabezal de destilación, y la destilación se llevó a cabo hasta que la temperatura del destilado alcanzó 140 °C. El material en el recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con metilhidrazina (98 %, 7,4 ml, 136 mmol) y se calentó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó cuatro veces con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 2 % a 10 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 13,79 g, 52,17 mmol, 77 %. CLEM m/z 265,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) picos característicos, δ 3,81 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 2H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (**C12**).

Se mezcló 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-metil-1H-pirazol (**C11**) (13,49 g, 51,04 mmol) con paladio al 10 % sobre carbono (~50 % en agua, 1,46 g) y disolvió en etanol (125 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y 1 atmósfera de hidrógeno durante 18 horas, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con heptano para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 8,74 g, 50,2 mmol, 98 %. CLEM m/z 175,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s a, 1H), 7,40 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,31 (d a, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,86 (d a, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,26 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

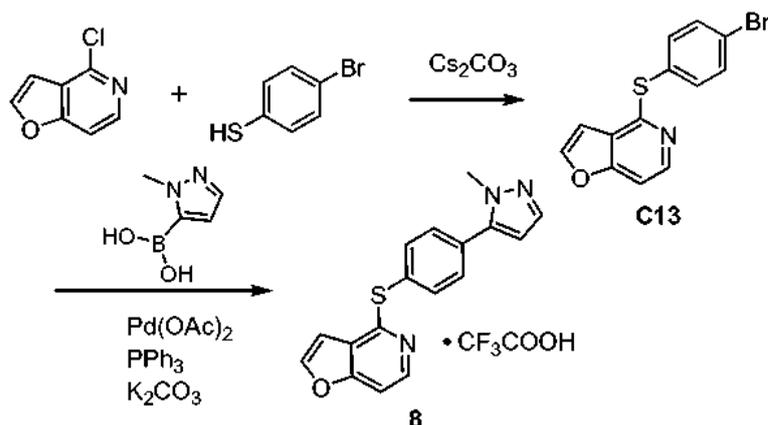
Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]tieno[3,2-c]piridina (**7**).

4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenol (**C12**) (123 mg, 0,706 mmol) y 4-clorotieno[3,2-c]piridina (100 mg, 0,590 mmol) se combinaron en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 ml). Se añadió carbonato de cesio (99 %, 388 mg, 1,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 24 horas. Después de la adición de agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico/hexanos 1:1 (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 2 x 20 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20

ml), después se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, la purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 30 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 78 mg, 0,25 mmol, 42 %. CLEM m/z 308,3 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=5,7$, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=5,5$, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (d a, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d a, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,39 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 8

4-[[4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfanil]furo[3,2-c]piridina, sal trifluoroacetato(8)

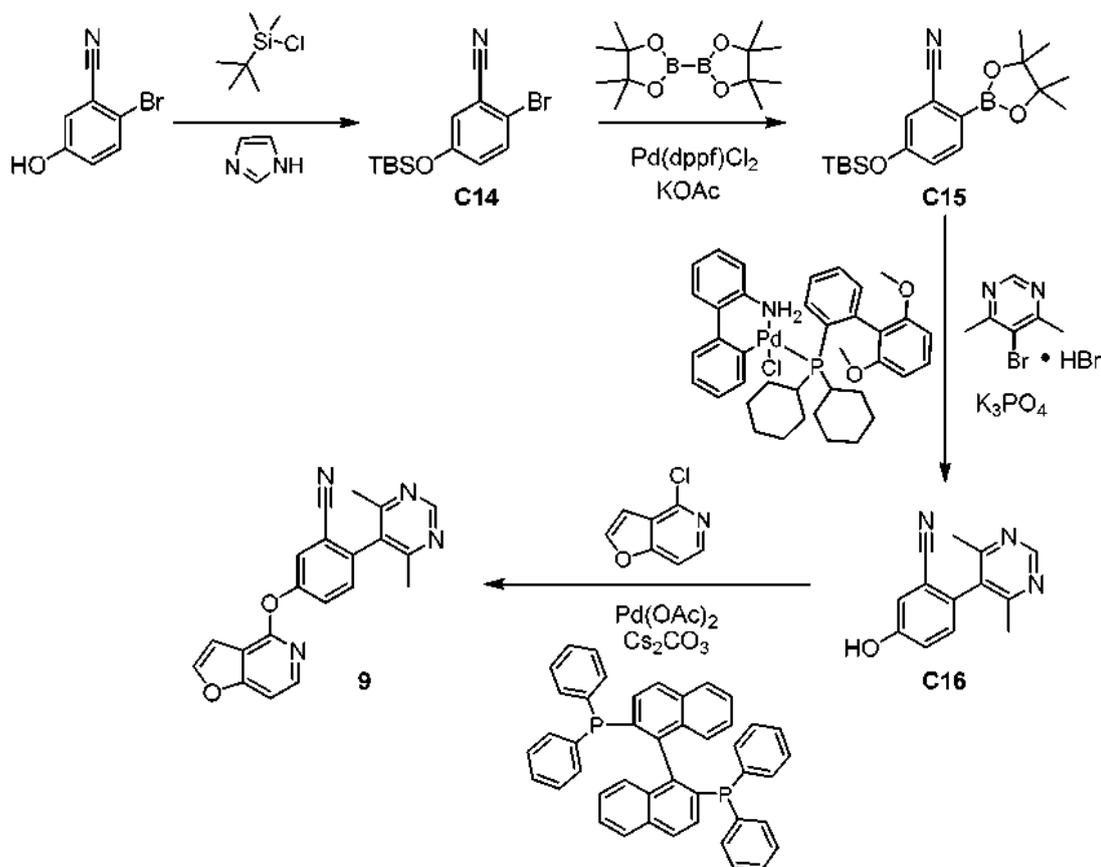


10 Etapa 1. Síntesis de 4-[(4-bromofenil)sulfanil]furo[3,2-c]piridina (C13).

Se añadió carbonato de cesio (99 %, 522 mg, 1,59 mmol) a una mezcla de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (146 mg, 0,951 mmol) y 4-bromobenzenotiol (150 mg, 0,793 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml); la mezcla de reacción se desgasificó y después se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se añadió agua (30 ml) y la extracción se realizó con acetato de etilo/hexanos 1:1 (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 5 % a 10 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó un aceite incoloro (220 mg); este se disolvió en éter dietílico (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 3 x 15 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, determinado mediante análisis de RMN ^1H para contaminarse con actividad furo[3,2-c]piridilo extraña. Este se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z 308,3 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) solo picos de producto, δ 8,32 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,47 (cuadruplete AB a, $J_{AB}=8,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=31,2$ Hz, 4H), 7,29 (dd, $J=5,8$, 1,0 Hz, 1H), 6,58 (dd, $J=2,3$, 1,0 Hz, 1H).

25 Etapa 2. Síntesis de 4-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfanil]furo[3,2-c]piridina, sal trifluoroacetato (8).

Se combinaron 4-[(4-bromofenil)sulfanil]furo[3,2-c]piridina (C13) (210 mg de la etapa previa), ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico (104 mg, 0,826 mmol), trifenilfosfina (21,5 mg, 0,0819 mmol) y carbonato potásico (190 mg, 1,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (98 %, 4,8 mg, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo/hexanos 1:1 (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se efectuó primero por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 80 % en heptano), seguido de HPLC (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm ; Fase móvil A: agua con modificador de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con modificador de ácido trifluoroacético; Gradiente: 40 % al 100 % de B), para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg, 0,071 mmol, 9 % en dos etapas. CLEM m/z 308,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,61 (d a, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,53 (d a, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=5,8$, 1,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, $J=2,3$, 1,1 Hz, 1H), 6,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Ejemplo 92-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzonitrilo (**9**)**Etapas 1. Síntesis de 2-bromo-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]benzonitrilo (**C14**).**

- 5 Se añadió en porciones 1*H*-Imidazol (2,14 g, 31,4 mmol) a 0 °C una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (5,65 g, 28,5 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,52 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (56,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 8,87 g, 28,4 mmol, 99,6 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

Etapas 2. Síntesis de 5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (C15**).**

- 15 Se combinaron 2-bromo-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]benzonitrilo (**C14**) (8,00 g, 25,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (6,83 g, 26,9 mmol) y acetato potásico (10,06 g, 102,5 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (160 ml). Después de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio (II) (1,05 g, 1,28 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite viscoso incoloro. Rendimiento: 5,60 g, 15,6 mmol, 61 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=2,4, 0,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 1,38 (s, 12H), 0,98 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

Etapas 3. Síntesis de 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-hidroxibenzonitrilo (C16**).**

- 25 Se combinó 5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**C15**) (4,05 g, 11,3 mmol) con bromhidrato de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (7,16 g, 26,7 mmol) y fosfato potásico (7,03 g, 33,1 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20,2 ml) y agua (16,2 ml). Se añadió [2'-(azanidil-κN)bifenil-2-il-κC₂](cloro)[dicrohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-λ⁵-fosfanil]paldadio (preparado a partir de bifenil-2-amina y dicrohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (S-Phos) de acuerdo con el procedimiento de S. L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075) (0,20 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (2 N,

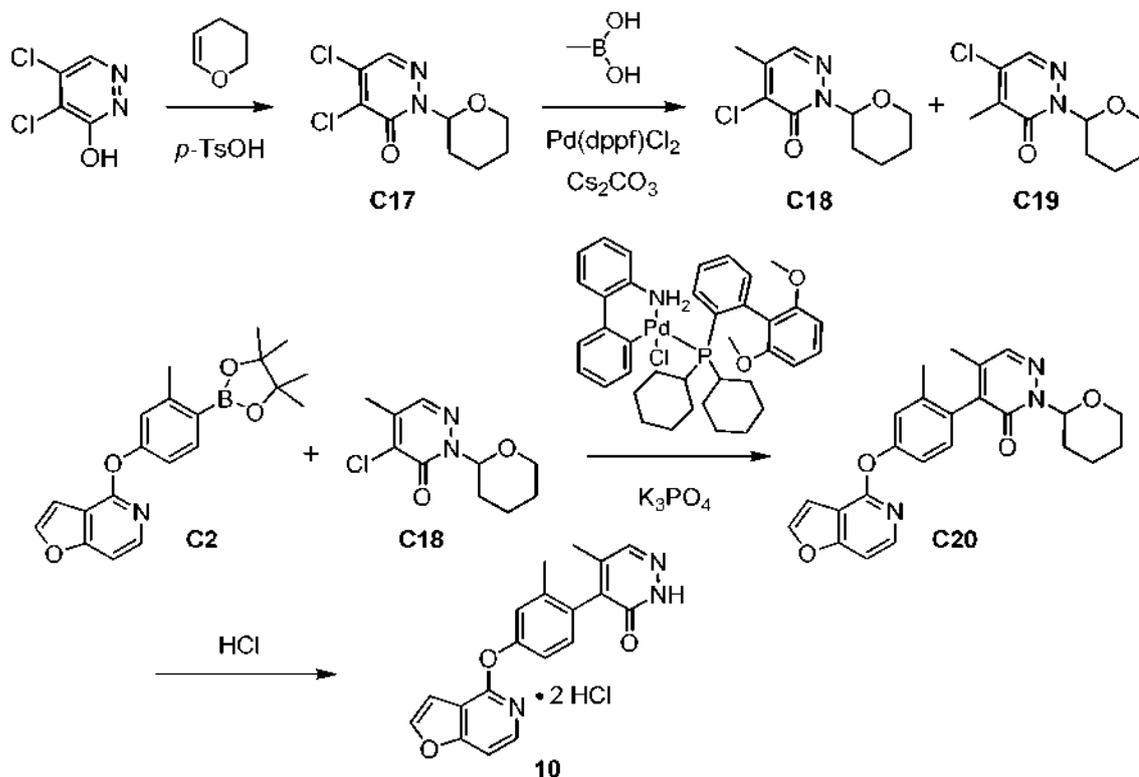
2 x 20 ml). Los extractos combinados se ajustaron a un pH de aproximadamente 6 -7 con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y después se extrajo con acetato de etilo. Estas capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se trituraron con heptano caliente para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 1,86 g, 8,26 mmol, 73 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=8,5, 2,6 Hz, 1H), 2,18 (s, 6H).

Etapa 4. Síntesis de 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzonitrilo (9).

Se combinaron 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-hidroxibenzonitrilo (**C16**) (1,00 g, 4,44 mmol), 4-clorofuro[3,2-c]piridina (750 mg, 4,88 mmol), acetato de paladio (II) (49,8 mg, 0,222 mmol), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (96 %, 288 mg, 0,444 mmol) y carbonato de cesio (99 %, 2,92 g, 8,87 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 75 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite viscoso de color amarillo, que se solidificó lentamente después de un periodo de reposo. La purificación adicional se efectuó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Princeton 2-etilpiridina, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 4:1). Rendimiento: 1,5 g, 4,4 mmol, 99 %. CLEM *m/z* 343,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,78 (d a, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J*=8,4, 0,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*=5,7, 1,0 Hz, 1H) 6,97 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 6H).

Ejemplo 10

4-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpiridazin-3(2H)-ona, sal bis-clorhidrato (10)



Etapa 1. Síntesis de 4,5-dicloro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C17).

Una mezcla de 4,5-dicloropiridazin-3-ol (42 g, 250 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (168 g, 2,00 mol) y ácido para-toluenosulfónico (8,8 g, 51 mmol) en tetrahidrofurano (2 l) se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 42 g, 170 mmol, 68 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 6,01 (d a, *J* = 11 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 4H).

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C18) y 5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C19).

A una mezcla de 4,5-dicloro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C17) (40 g, 0,16 mol), ácido metilborónico (9,6 g, 0,16 mol) y carbonato de cesio (155 g, 0,476 mol) en una mezcla de 1,4-dioxano (500 ml) y agua (50 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (5 g, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto C18 en forma de un sólido de color amarillo pálido (Rendimiento: 9 g, 40 mmol, 25 %) y el producto C19, también en forma de un sólido de color amarillo pálido (Rendimiento: 9,3 g, 41 mmol, 26 %). C18: CLEM m/z 250,8 (M+Na⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 6,07 (dd, $J=10,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98-2,19 (m, 2H), 1,53-1,81 (m, 4H). C19: CLEM m/z 250,7 (M+Na⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 6,02 (dd, $J=10,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99-2,22 (m, 2H), 1,51-1,79 (m, 4H).

Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C20).

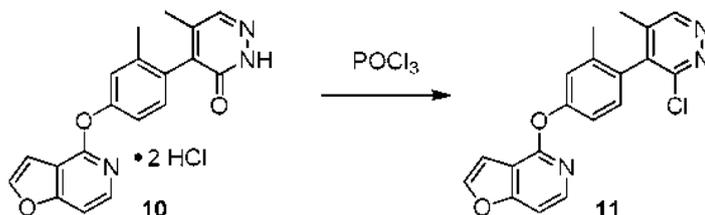
Una mezcla de 4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C18) (457 mg, 2,00 mmol), 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C2) (702 mg, 2,00 mmol) y [2'-(azanidil-kN)bifenil-2-il-kC₂](cloro)[díciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-λ⁵-fosfanil]paladio (29 mg, 0,040 mmol) se sometió a tres rondas de evacuación al vacío seguido de introducción de nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano desgasificado (4 ml), seguido de una solución acuosa de fosfato potásico desgasificado (0,5 M, 8,0 ml, 4,0 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 23 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (8 ml); la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % a 70 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Por RMN, se determinó que consistía en una mezcla diastereomérica debido al grupo tetrahidropirano. Rendimiento: 588 mg, 1,41 mmol, 70 %. CLEM m/z 418,0 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=10,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el grupo metilo), 2,14 y 2,15 (2 s, total 3H), 2,01-2,08 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el grupo metilo), 2,03 y 2,04 (2 s, total 3H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,55-1,63 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpiridazin-3(2H)-ona, sal bis-clorhidrato (10).

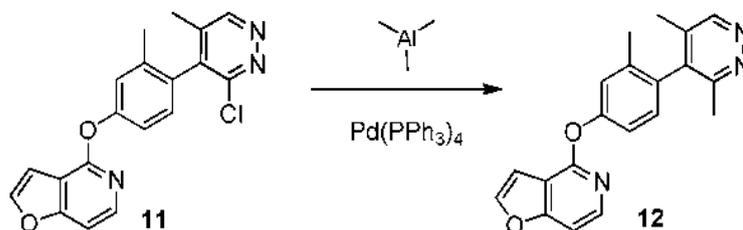
Se disolvió 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C20) (580 mg, 1,39 mmol) en metanol (3 ml), se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml, 20 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido, se supone que es la sal bis-clorhidrato. Rendimiento: 550 mg, 1,35 mmol, 97 %. CLEM m/z 334,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s a, 1H), 8,15 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=5,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 3H), 2,06 (s a, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 11

4-[4-(3-Cloro-5-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (11)



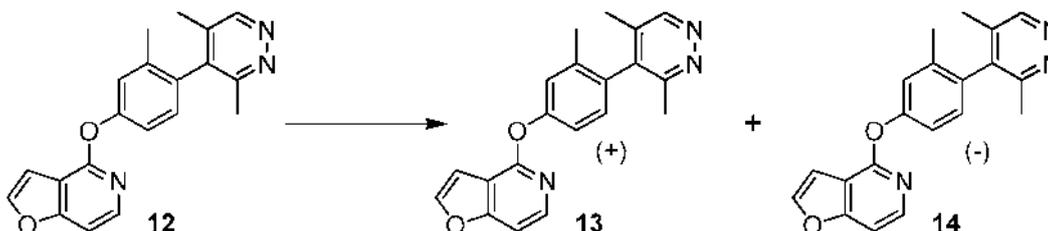
Se suspendió 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpiridazin-3(2H)-ona, sal bis-clorhidrato (10) (550 mg, 1,35 mmol) en oxicluro de fósforo (6,0 ml, 64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de la retirada de oxicluro de fósforo a presión reducida, el residuo se repartió entre diclorometano (35 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color ámbar, pálido, espumoso. Rendimiento: 465 mg, 1,32 mmol, 98 %. CLEM m/z 352,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,11 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=5,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H).

Ejemplo 124-[4-(3,5-Dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**12**)

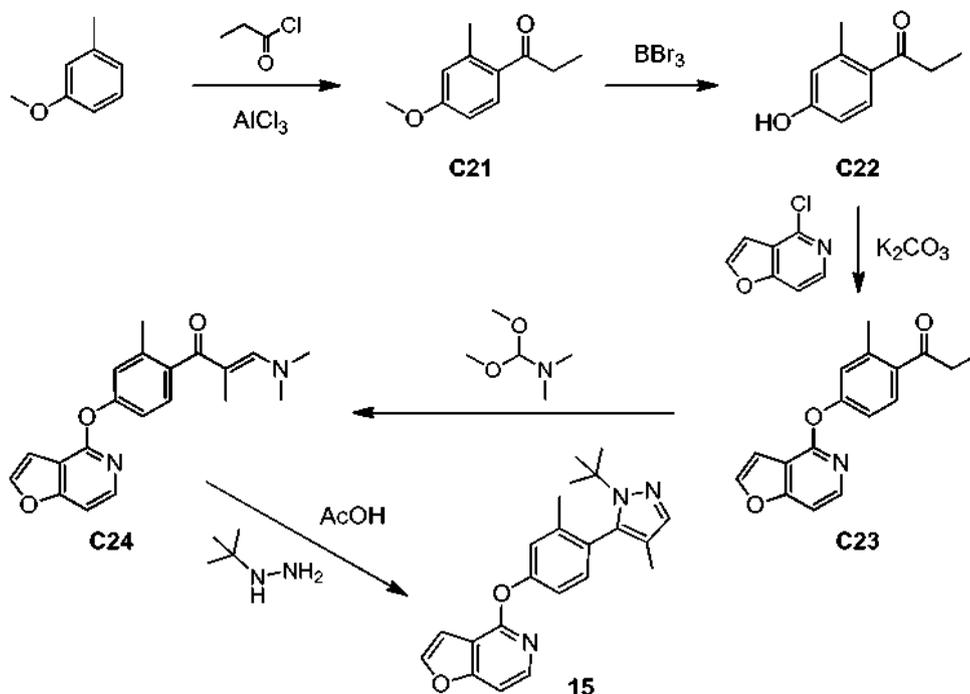
5 Se burbujeó nitrógeno en una mezcla de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (31,0 mg, 0,027 mmol) y 4-[4-(3-cloro-5-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**11**) (427 mg, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) durante 10 minutos. Se añadió una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 1,2 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 90 minutos, después se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con metanol (12 ml) {Precaución: ¡desprendimiento de gas!}. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se aclaró con metanol adicional (35 ml); el filtrado se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 2,5 % en acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 320 mg, 0,966 mmol, 80 %. CLEM m/z 332,1 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 7,99 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=5,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd a, mitad del patrón ABX, $J=8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, mitad del patrón AB, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplos 13 y 14

(+)-4-[4-(3, 5-Dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3, 2-c]piridina (**13**) y (-)-4-[4-(3,5-Dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**14**)



20 El Ejemplo **12** (4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina) (316 mg) se separó en sus componentes atropenantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AS-H, 5 μm ; Eluyente: dióxido de carbono/etanol 7:3). Ambos se obtuvieron en forma de sólidos. Atropenantiómero que eluyó en primer lugar: **13** [designado como el atropenantiómero (+) de acuerdo con sus datos de rotación observados], rendimiento: 137 mg, 43 %. CLEM m/z 332,3 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 7,99 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,38 (d a, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd a, mitad del patrón ABX, $J=8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, mitad de cuadruplete AB, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). Atropenantiómero que eluyó en segundo lugar: **14** [designado como el - atropenantiómero (-) de acuerdo con sus datos de rotación observados], rendimiento: 132 mg, 42 %. CLEM m/z 332,3 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=6,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd a, mitad del patrón ABX, $J=8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, mitad de cuadruplete AB, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 15**4-[4-(1-terc-Butil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (15)****Etapa 1. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C21).**

- 5 A una mezcla de 1-metoxi-3-metilbenceno (12,2 g, 100 mmol) y cloruro de propanoilo (18,5 g, 200 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió en una porción cloruro de aluminio (26,5 g, 199 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 100 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,87 g, 21,7 mmol, 22 %.
- 10

Etapa 2. Síntesis de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C22).

- Se añadió tribromuro de boro (5,57 g, 22,2 mmol) a una solución de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C21) (3,87 g, 21,7 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 3,77 g, >100 %.
- 15

Etapa 3. Síntesis de 1-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]propan-1-ona (C23).

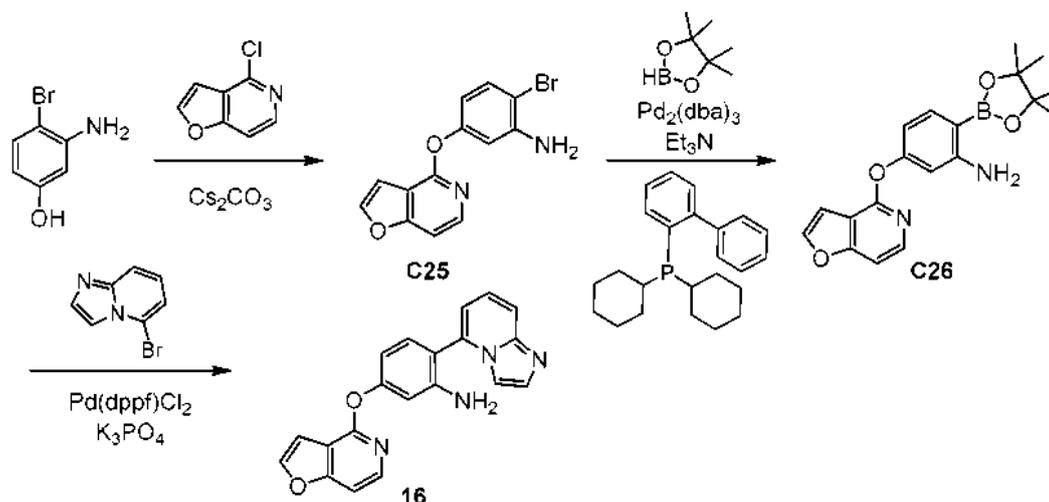
- Una mezcla de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C22) (1,64 g, <10,0 mmol), 4-clorofuro[3,2-c]piridina (1,53 g, 9,96 mmol) y carbonato potásico (2,76 g, 20,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (150 ml); la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 2,97 g, >100 %.
- 20

Etapa 4. Síntesis de 3-(dimetilamino)-1-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-metilprop-2-en-1-ona (C24).

- Se calentó 1-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]propan-1-ona (C23) (2,87 g, <10,7 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a reflujo durante 30 minutos. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se lavó con acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,76 g, 5,23 mmol, >49 %. CLEM *m/z* 337,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,00 (dd a, *J*=8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*=2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
- 25
- 30

Etapa 5. Síntesis de 4-[4-(1-terc-butil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenox]furo[3,2-c]piridina (15).

Una solución de 3-(dimetilamino)-1-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-metilprop-2-en-1-ona (**C24**) en etanol (0,125 M, 0,600 ml, 0,075 mmol) se combinó con una solución de *terc*-butilhidrazina en ácido clorhídrico acuoso 0,2 M (0,128 M, 0,700 ml, 0,090 mmol). Se añadió ácido acético (0,05 ml, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío, y el residuo se purificó por HPLC (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 70 % al 90 % de B), para proporcionar el producto. CLEM *m/z* 362 (M+H). Tiempo de retención: 3,056 min (Columna: Welch XB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: 25 % B durante 0,50 minutos, B del 25 % al 100 % durante 3,0 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto).

Ejemplo 16**5-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)anilina (16)****Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)anilina (C25).**

Esta reacción se realizó en dos lotes idénticos. Una mezcla de 3-amino-4-bromofenol (13 g, 69 mmol), carbonato de cesio (45 g, 140 mmol) y 4-clorofuro[3,2-c]piridina (7,0 g, 46 mmol) en dimetilsulfóxido (200 ml) se calentó a 130 °C durante 18 horas. Los dos lotes se enfriaron a temperatura ambiente y se combinaron y la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 1200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 17 % al 25 % en éter de petróleo) proporcionaron el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 25 g, 82 mmol, 89 %.

Etapa 2. Síntesis de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (C26).

Esta reacción se realizó en dos lotes idénticos. A una solución de 2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)anilina (**C25**) (10,9 g, 35,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,3 g, 3,6 mmol) y bifenil-2-il(diciclohexil)fosfano (1,3 g, 3,7 mmol) en tolueno (250 ml) se le añadió trietilamina (10,9 g, 108 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13,8 g, 108 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Los dos lotes se enfriaron a temperatura ambiente y se combinaron, después se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 9 % al 25 % en éter de petróleo) proporcionó como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 13,5 g, 38,3 mmol, 54 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,9, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J*=2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

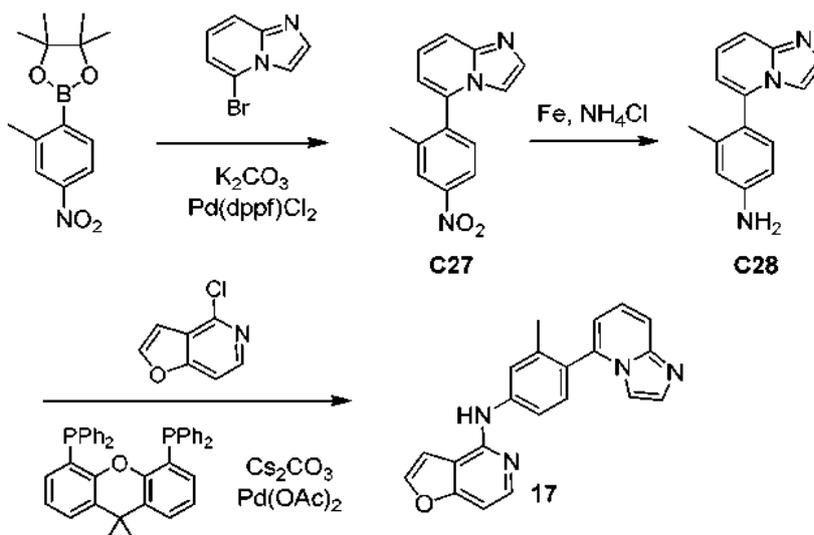
Etapa 3. Síntesis de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)anilina (16).

Esta reacción se realizó en dos lotes idénticos. Una mezcla de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**C26**) (4,5 g, 13 mmol), trihidrato de fosfato potásico (9,6 g, 36 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,1 g, 1,3 mmol) y 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina (3,8 g, 19 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (50 ml) y agua (10 ml) se calentó a 75 °C durante 18 horas. Los dos lotes se enfriaron a temperatura ambiente y se combinaron. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó con agua y los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se combinó con la torta de filtro y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 2 % a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,2 g, 12 mmol, 46 %. CLEM m/z 342,9 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,60 (d a, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=9,0, 6,8$ Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,19 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=2,2, 0,9$ Hz, 1H), 6,89 (dd a, $J=6,8, 0,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,17 (s a, 2H).

Ejemplo 17

N-[4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-3-metilfenil]furo[3,2-*c*]piridin-4-amina (**17**)



10 Etapa 1. Síntesis de 5-(2-metil-4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (**C27**).

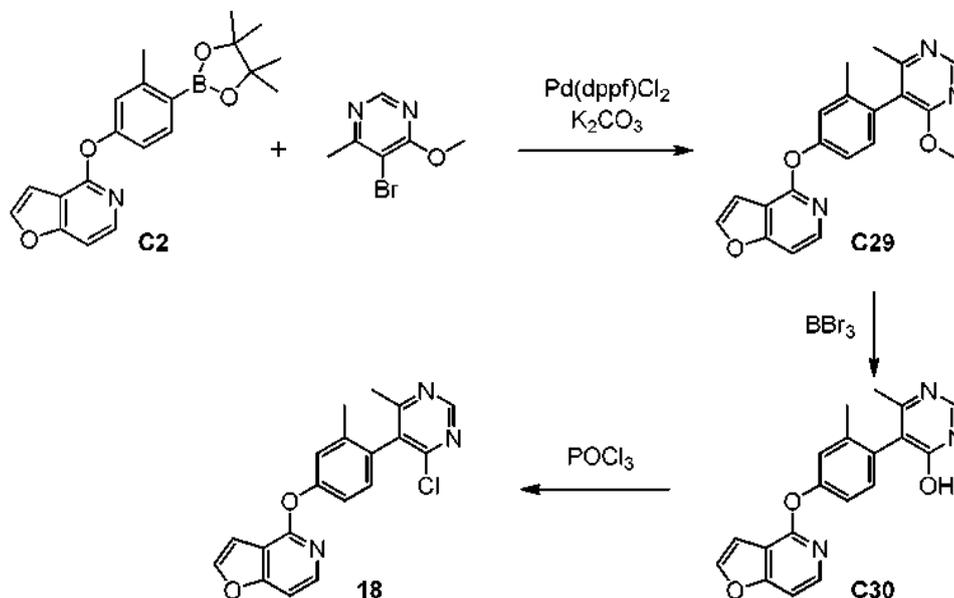
Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (390 mg, 1,48 mmol), 5-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina (243 mg, 1,23 mmol), carbonato potásico (683 mg, 4,94 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (90 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 2 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 320 mg, 1,26 mmol, 100 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s a, 1H), 8,22 (d a, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=9,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

20 Etapa 2. Síntesis de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-3-metilnilina (**C28**).

Una mezcla de 5-(2-metil-4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridina (**C27**) (300 mg, 1,18 mmol), hierro (199 mg, 3,56 mmol) y cloruro de amonio (253 mg, 4,73 mmol) en etanol (9 ml) y agua (3 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 5 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 224 mg, 1,00 mmol, 85 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d a, $J=9$ Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,74 (d a, $J=6,5$ Hz, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,64 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H).

25 Etapa 3. Síntesis de *N*-[4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-3-metilfenil]furo[3,2-*c*]piridin-4-amina (**17**).

Una mezcla de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-3-metilnilina (**C28**) (185 mg, 0,828 mmol), 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina (127 mg, 0,827 mmol), carbonato de cesio (810 mg, 2,49 mmol), acetato de paladio (II) (28 mg, 0,12 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 72 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 157 mg, 0,461 mmol, 56 %. CLEM m/z 341,3 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,36 (m a, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,21 (s a, 1H), 7,09 (d a, $J=6$ Hz, 1H), 6,92-7,03 (m a, 1 H), 6,72-6,80 (m a, 2H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 18**4-[4-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (18)****Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(4-metoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (C29).**

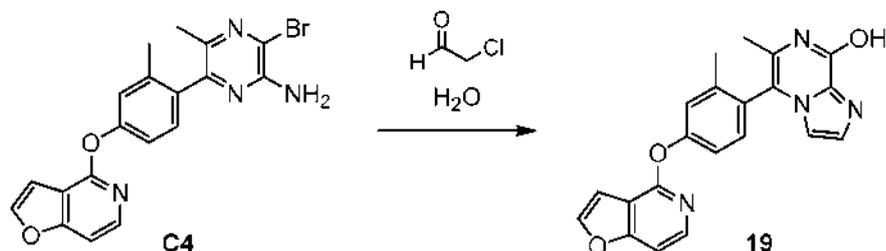
- 5 Una mezcla de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) (4,0 g, 11 mmol), 5-bromo-4-metoxi-6-metilpirimidina (Z. Wang y col., *Synthesis* **2011**, 1529-1531) (2,0 g, 10 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,1 g, 1,4 mmol) y carbonato potásico (4,0 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) que contenía 5 gotas de agua se calentó a 120 °C durante 2 horas. Después de la filtración y la concentración del filtrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 33 % en éter de petróleo) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 Rendimiento: 1,8 g, 5,2 mmol, 52 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,88 (dd, J=2,3, 0,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-ol (C30).

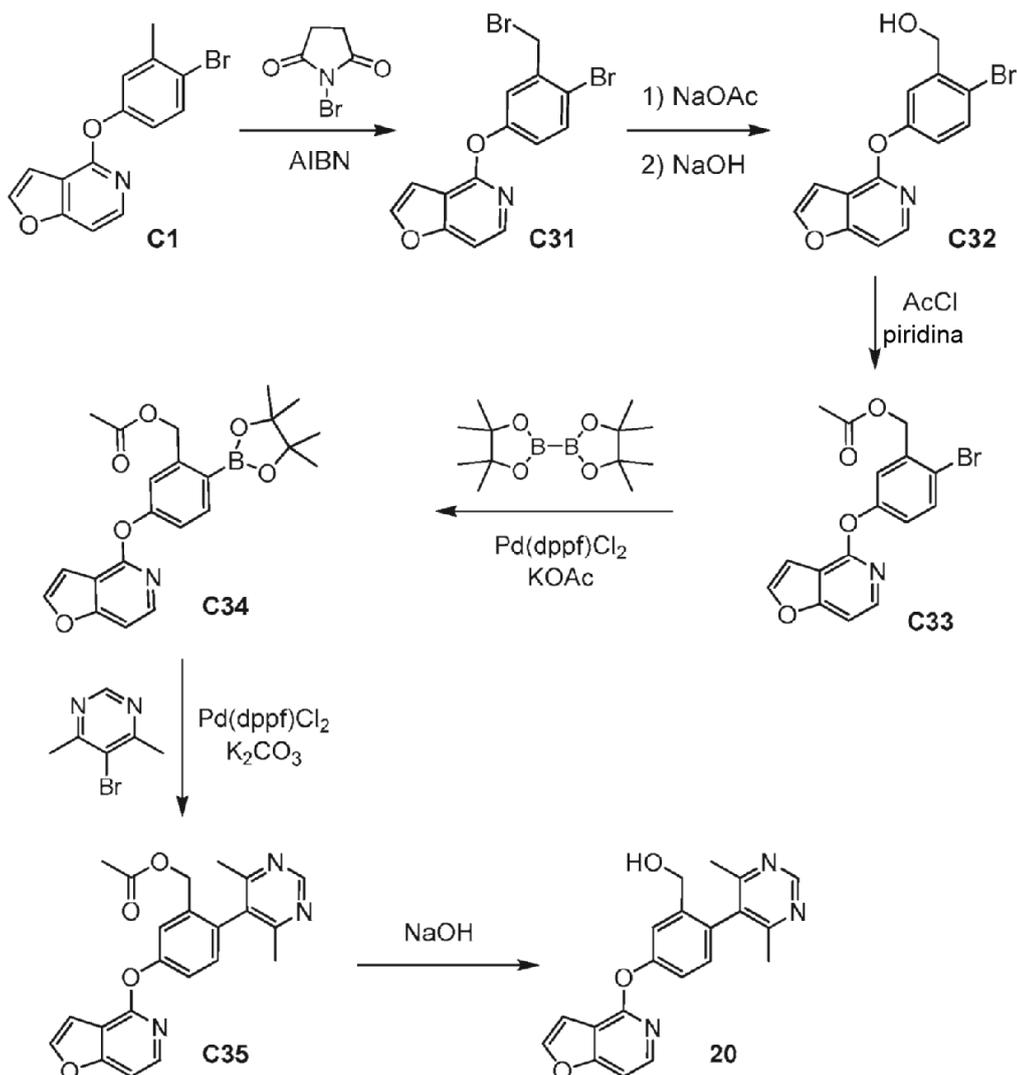
- 15 Se añadió lentamente tribromuro de boro (20 g, 80 mmol) a una solución de 4-[4-(4-metoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C29**) (1,8 g, 5,2 mmol) en diclorometano (150 ml) a -60 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después se añadió metanol (150 ml) y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Este residuo se mezcló con acetona y se filtró de nuevo; la concentración del filtrado proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,5 g, 4,5 mmol, 87 %.
- 20

Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (18).

- Una mezcla de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-ol (**C30**) (1,5 g, 4,5 mmol) y oxiclورو de fósforo (100 g, 65 mmol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se trató lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 750 mg, 2,13 mmol, 47 %. CLEM m/z 352,1 (M+H).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,99 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,20 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd a, mitad del patrón ABX, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,3, 1,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H).
- 30

Ejemplo 195-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ol (**19**)

A una mezcla de 3-bromo-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (**C4**) (1,5 g, 3,6 mmol) en agua (30 ml) se le añadió cloroacetaldehído (0,57 g, 7,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la basificación a pH 8 con bicarbonato sódico sólido, la mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 2 % a 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 255 mg, 0,685 mmol, 19 %. CLEM m/z 372,8 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,43 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,40 (d a, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 20[2-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol (**20**)

Etapa 1. Síntesis de 4-[4-bromo-3-(bromometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C31).

A una solución de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina (**C1**) (4,00 g, 13,2 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (2,34 g, 13,2 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 108 mg, 0,658 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. Rendimiento: 5,04 g, 13,2 mmol, 100 %. CLEM *m/z* 383,7 (M+H).

Etapa 2. Síntesis de [2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol (C32).

A una solución de 4-[4-bromo-3-(bromometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C31**) (5,04 g, 13,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se le añadió acetato sódico (5,40 g, 65,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas, después se enfrió y se repartió entre agua (150 ml) y diclorometano (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío; el residuo resultante se disolvió en metanol (40 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 13,1 ml, 13,1 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Rendimiento: 4,2 g, 13,1 mmol, 99 %. CLEM *m/z* 321,7 (M+H).

Etapa 3. Síntesis de acetato de 2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)bencilo (C33).

Se combinaron [2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol (**C32**) (230 mg, 0,718 mmol), piridina (170 mg, 2,15 mmol) y cloruro de acetilo (113 mg, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 60 °C durante 40 minutos, después se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Después de la extracción con diclorometano (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 260 mg, 0,718 mmol, 100 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de acetato de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (C34).

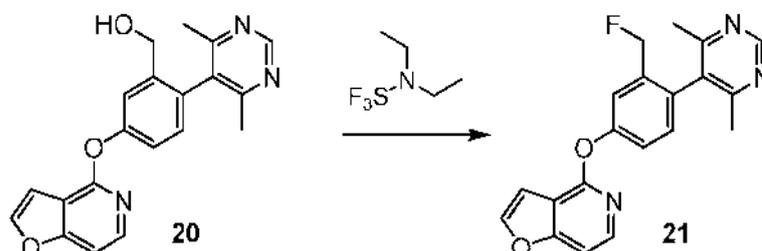
A acetato de 2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)bencilo (**C33**) (260 mg, 0,718 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (237 mg, 0,933 mmol), acetato potásico (211 mg, 2,15 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (157 mg, 0,215 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto. Rendimiento: 164 mg, 0,401 mmol, 56 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,39 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Etapa 5. Síntesis de acetato de 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)bencilo (C35).

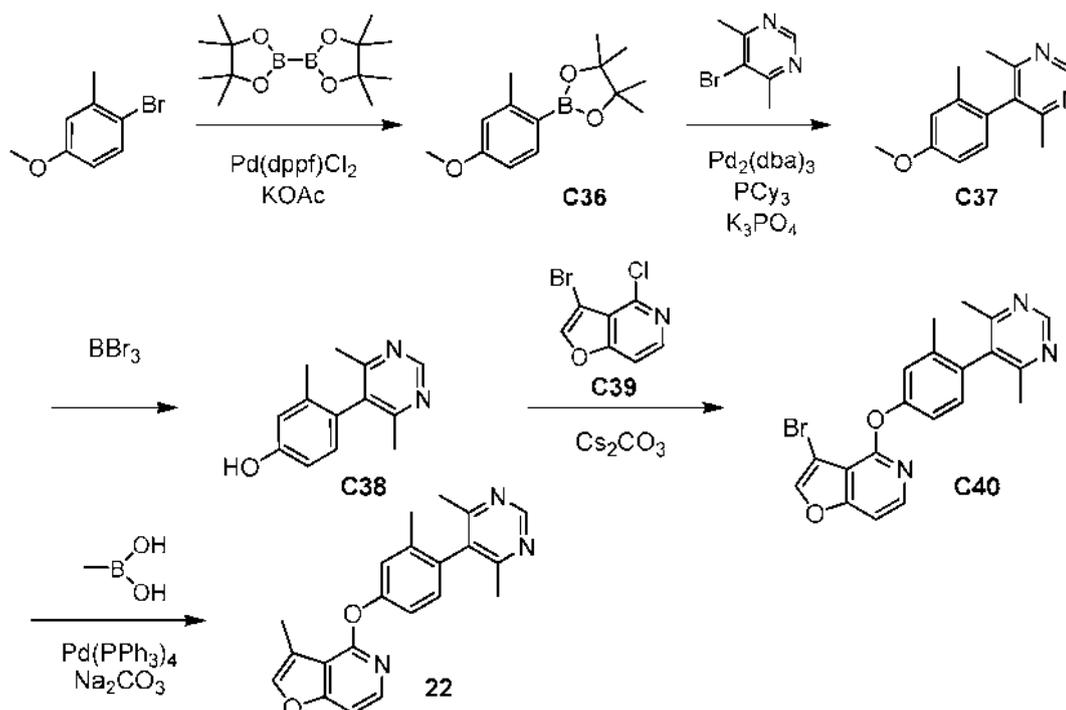
A una solución de acetato de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (**C34**) (82 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (41 mg, 0,22 mmol), carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0,060 mmol) y agua (5 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 50 minutos. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío; la purificación se realizó por cromatografía de capa fina preparativa para dar el producto. Rendimiento: 28 mg, 0,072 mmol, 36 %. CLEM *m/z* 389,9 (M+H).

Etapa 6. Síntesis de [2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol (20).

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 0,36 ml, 0,36 mmol) a una solución de acetato de 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)bencilo (**C35**) (28 mg, 0,072 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice para dar el producto. Rendimiento: 19 mg, 0,055 mmol, 76 %. CLEM *m/z* 347,9 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,96 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,10 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,26 (s, 6H).

Ejemplo 21**4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-(fluorometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (21)**

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (37 mg, 0,23 mmol) a una solución de [2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol (**20**) (20 mg, 0,058 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 40 °C, después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice proporcionó el producto. Rendimiento: 10 mg, 0,029 mmol, 50 %. CLEM m/z 350,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,29 (dd, $J=5,9, 0,6$ Hz, 1H), 7,18 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=2,0, 0,7$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J_{\text{HF}}=47,4$ Hz, 2H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 22**4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-3-metilfuro[3,2-c]piridina (22)****Etapas 1. Síntesis de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (C36).**

El compuesto **C36** se preparó a partir de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 15 g, 60 mmol, 80 %.

Etapas 2. Síntesis de 5-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,6-dimetilpirimidina (C37).

El producto se preparó a partir de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C36**) y 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina de acuerdo con el procedimiento general descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 3,5 g, 15 mmol, 75 %.

Etapa 3. Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenol (C38).

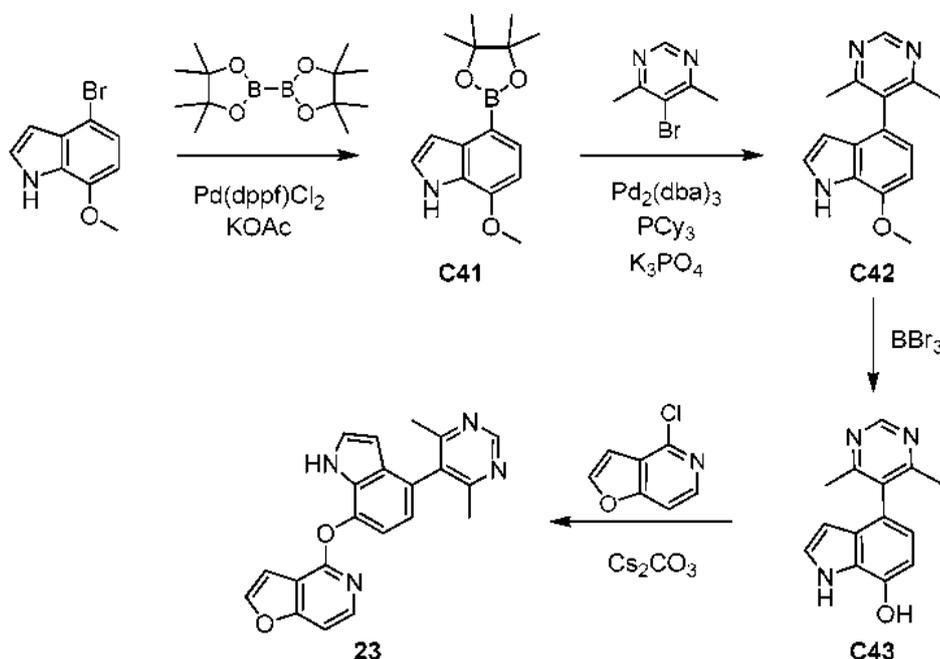
Se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,8 ml, 40 mmol) a una solución de 5-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,6-dimetilpirimidina (**C37**) (3,0 g, 13 mmol) en diclorometano (150 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se ajustó a pH 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 60 % al 90 % en éter de petróleo) proporcionó como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,2 g, 5,6 mmol, 43 %. CLEM *m/z* 215,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,3, 2,5 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,96 (s, 3H).

10 *Etapa 4. Síntesis de 3-bromo-4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (C40).*

3-Bromo-4-clorofuro[3,2-c]piridina (**C39**, preparado de acuerdo con el procedimiento de Y. Miyazaki y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 250-254; 430 mg, 1,85 mmol), 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenol (**C38**) (396 mg, 1,85 mmol) y carbonato de cesio (1,21 g, 3,71 mmol) se combinaron en dimetilsulfóxido (8,0 ml) y se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el lecho de Celite se aclaró a fondo con acetato de etilo y los filtrados combinados se lavaron dos veces con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se lavaron dos veces con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice (Gradiente: 50 % a 90 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 404 mg, 0,985 mmol, 53 %. CLEM *m/z* 412,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,25 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,09 (d a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,05 (s a, 3H).

20 *Etapa 5. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-3-metilfuro[3,2-c]piridina (22).*

Se combinaron 3-bromo-4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C40**) (89,0 mg, 0,217 mmol), ácido metilborónico (98 %, 27 mg, 0,44 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2,4 ml) y etanol (0,78 ml), y la mezcla se desoxigenó burbujeando nitrógeno a través de la misma. Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,34 ml, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se sometió irradiación de microondas a 120 °C durante 2 horas. Como el material de partida se observó en este punto mediante CGEM, se añadieron ácido metilborónico adicional (2 equivalentes) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 equivalentes), la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, y después se sometió a condiciones de microondas durante 12 horas adicionales a 120 °C. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,45 µm, que después se aclaró con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron al vacío y se purificó por HPLC (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 µm; Fase móvil A: heptano; Fase móvil B: etanol; Gradiente: 5 % al 100 % de B). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo anaranjado. Rendimiento: 10,1 mg, 0,0292 mmol, 13 %. CLEM *m/z* 345,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,23 (d a, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,08 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 2,44 (d, *J*=1,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 23**4-[[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-7-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (23)****Etapa 1. Síntesis de 7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (C41).**

- 5 El compuesto **C41** se preparó a partir de 4-bromo-7-metoxi-1H-indol de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1, excepto que el disolvente de reacción empleado fue agua al 6 % en 1,4-dioxano. La purificación en este caso se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 90 % a 100 % de diclorometano en heptano), para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo oscuro. Rendimiento: 371 mg, 1,36 mmol, 62 %.
- 10 CGEM *m/z* 273 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-metoxi-1H-indol (C42).

- 15 El compuesto **C42** se preparó a partir de 7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (**C41**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (**1**) en el Ejemplo 1, para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 70 mg, 0,28 mmol, 24 %. CGEM *m/z* 253 (M⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 6,94 (AB cuadruplete, *J*_{AB}=8,1 Hz, Δ*v*_{AB}=24,6 Hz, 2H), 6,01 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-7-ol (C43).

- 20 El compuesto **C43** se preparó a partir de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-metoxi-1H-indol (**C42**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 3-metil-4-(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenol (**C9**) en el Ejemplo 5. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color mostaza amarillento que contenía algunas impurezas. Rendimiento: 53 mg, <0,22 mmol, <88 %. CLEM *m/z* 240,1 (M⁺H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), solo picos de producto: δ 9,29 (s, 1H), 7,29 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 6,75 (AB cuadruplete, *J*_{AB}=7,8 Hz, Δ*v*_{AB}=38,4 Hz, 2H), 6,04 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 2,49 (s, 6H).

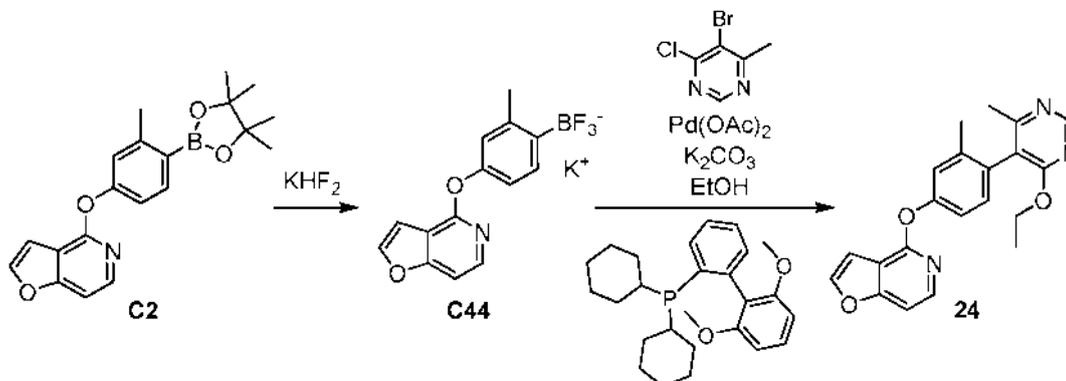
- 25 **Etapa 4. Síntesis de 4-[[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-7-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (23).**

- Se combinaron 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-7-ol (**C43**) (50 mg, 0,21 mmol), 4-clorofuro[3,2-c]piridina (32 mg, 0,21 mmol) y carbonato de cesio (136 mg, 0,417 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 19 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, el lecho de filtro se aclaró a fondo con acetato de etilo y los filtrados combinados se lavaron dos veces con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se lavó dos veces con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 50 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3 mg, 0,008 mmol, 4 %. CLEM *m/z* 357,2 (M⁺H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,07 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,29 (d a, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J*=2,9, 2,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,86-6,87 (m, 1H), 6,12 (dd, *J*=2,9, 2,2
- 30
- 35

Hz, 1H), 2,31 (s, 6H).

Ejemplo 24

4-[4-(4-Etoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (24)



5 Etapa 1. Síntesis de trifluoro[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]borato potásico (C44).

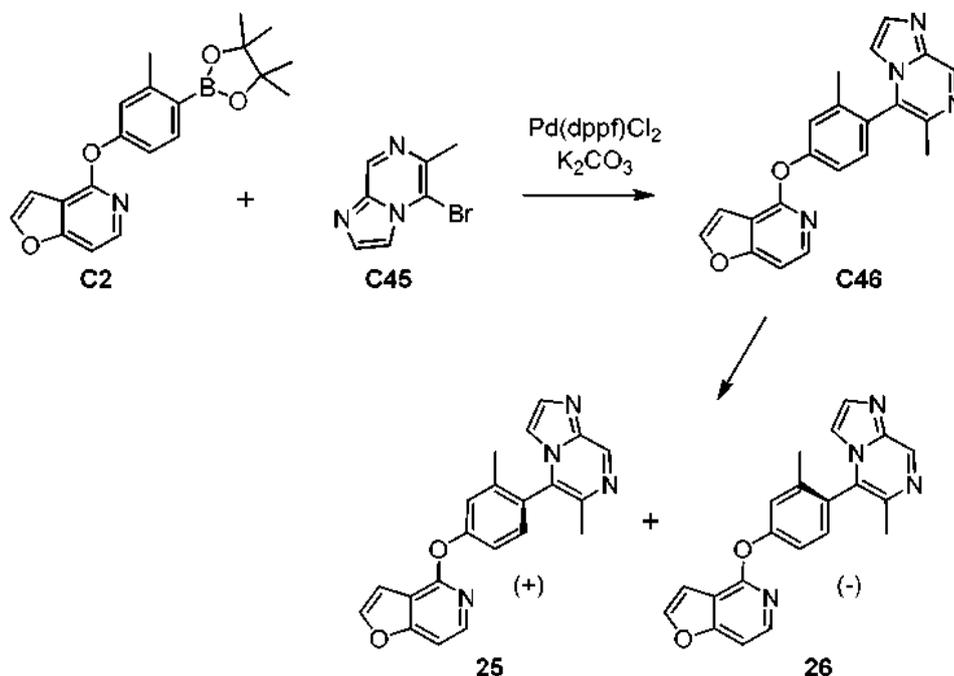
Una solución de hidrogenodifluoruro potásico (124 mg, 1,59 mmol) en agua (0,50 ml) se añadió a una mezcla de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) (186 mg, 0,530 mmol) en metanol (0,50 ml) y acetona (0,30 ml). Después de 1 hora, el volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío, y el sólido resultante se aisló por filtración y se aclaró con una pequeña cantidad de metanol. El producto se obtuvo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 110 mg, 0,332 mmol, 63 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (d a, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd a, *J*=8,0, 2,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(4-etoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (24).

Se disolvieron 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina (65 mg, 0,31 mmol), trifluoro[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]borato potásico (C44) (110 mg, 0,332 mmol), carbonato potásico (130 mg, 0,941 mmol), acetato de paladio (II) (0,40 mg, 0,0018 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (1,20 mg, 0,0029 mmol) en etanol purgado con nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 70 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 24 mg, 0,066 mmol, 21 %. CLEM *m/z* 362,4 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,13 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, mitad del patrón AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,32-4,52 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,28 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 25 y Ejemplo 26

(+)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**25**) y (-)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**26**)



5 **Etapa 1. Síntesis de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (C46).**

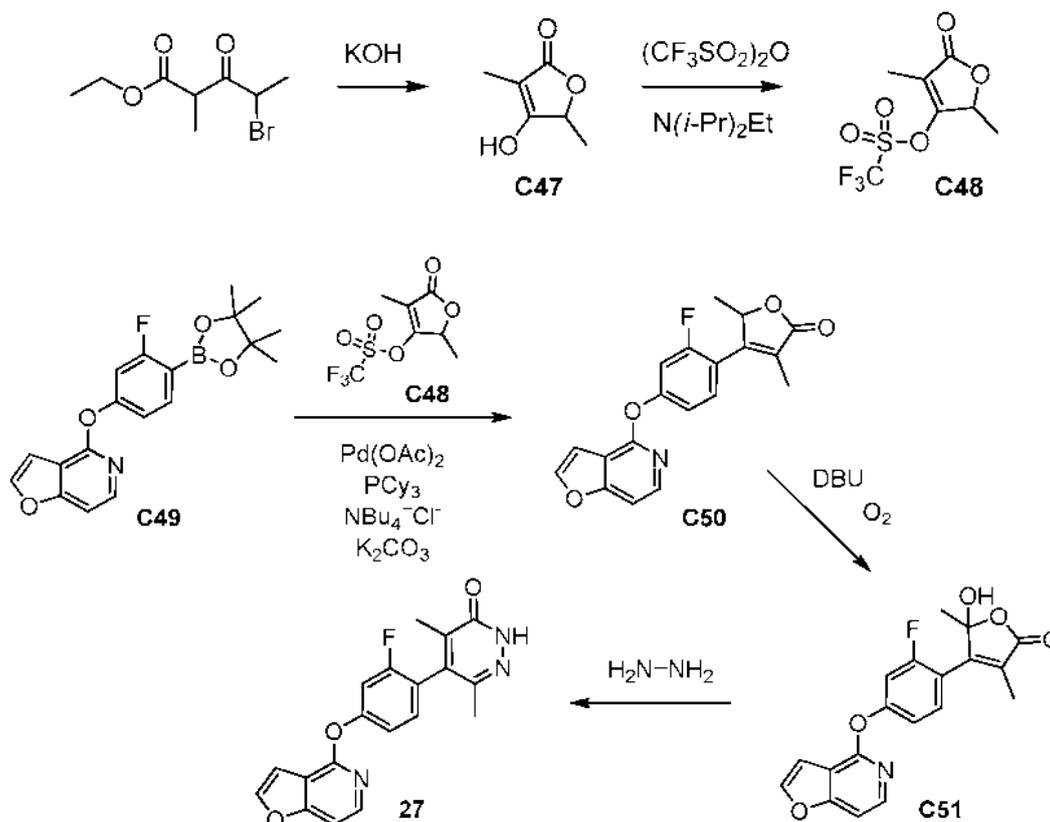
A una solución de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) (13,5 g, 38,4 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (10 ml) se le añadieron 5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**C45**, véase A. R. Harris y col., Tetrahedron 2011, 67, 9063-9066) (8,15 g, 38,4 mmol), carbonato potásico (15,9 g, 115 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (2,8 g, 3,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se agitó durante 10 horas a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró; el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 12,4 g, 34,8 mmol, 91 %. CLEM m/z 357,0 (M+H). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,00 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,79-7,80 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=6,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (d a, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (dd a, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

15 **Etapa 2. Síntesis de (+)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (25) y (-)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (26)**

Se separó 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**C46**) en sus atropenantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AD-H, 5 μm ; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 3:1). El Ejemplo **25** [designado el atropenantiómero (+) de acuerdo con sus datos de rotación observados] fue el isómero que eluyó primero, seguido de Ejemplo **26**. El Ejemplo **26** [designado el atropenantiómero (-) de acuerdo con sus datos de rotación observados] se examinó por espectroscopía de dicroísmo circular vibratorio (VCD) [espectrómetro Chiral/RTM VCD (BioTools, Inc.)], y en las bases de este tratamiento, la configuración absoluta del Ejemplo **26** se asignó como (R).

Ejemplo **25**: CLEM m/z 357,1 (M+H). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,08 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,95 (dd, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo **26**: CLEM m/z 357,1 (M+H). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,95 (dd, $J=2,2$, 0,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (s a, 3H).

Ejemplo 27**5-[2-Fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (27)****Etapas 1. Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C47).**

- 5 La metilación de 3-oxopentanoato de etilo (de acuerdo con el procedimiento de D. Kalaitzakis y col., *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2418-2426) proporcionó 2-metil-3-oxopentanoato de etilo; el tratamiento posterior con un equivalente de bromo en cloroformo proporcionó 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de etilo. Este material en bruto (139 g, 586 mmol) se añadió lentamente a una solución a 0 °C de hidróxido potásico (98,7 g, 1,76 mol) en agua (700 ml); la temperatura interna de la reacción se elevó a 30 °C durante la adición. La mezcla de reacción se sometió a agitación vigorosa durante 4 horas en un baño de hielo, momento en el cual se acidificó a través de la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se aturó con cloruro sódico sólido y se extrajo tres veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de aceite y sólido (81,3 g). Este material se suspendió en cloroformo (200 ml); los sólidos se filtraron, después se lavaron con cloroformo (2 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y se trataron con una mezcla 3:1 de heptano y éter dietílico (300 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que algo del aceite comenzó a solidificarse, después se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido oleoso (60,2 g). Después de la adición de una 3:1 mezcla de heptano y éter dietílico (300 ml) y agitación vigorosa durante 10 minutos, la filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 28,0 g, 219 mmol, 37 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,84 (c a, J = 6,8 Hz, 1H), 1,74 (s a, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Etapas 2. Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (C48).

- Se añadió en porciones trifluorometanosulfónico anhídrido (23,7 ml, 140 mmol) a una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C47) (15,0 g, 117 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (99 %, 24,8 ml, 140 mmol) en diclorometano (500 ml) a -20 °C, a una velocidad que mantiene la temperatura interna de la reacción por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C, después se calentó gradualmente a 0 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de gel de sílice, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 17 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 21,06 g, 80,94 mmol, 69 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,09-5,16 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 3H), 1,56 (d, J=6,6 Hz, 3H).

Síntesis de 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C49).

El compuesto **C49** se sintetizó usando el procedimiento descrito durante 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1, excepto que 4-bromo-3-fluorofenol se usó en lugar de 4-bromo-3-metilfenol. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 22,5 g, 63,3 mmol, 39 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 356,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,2, 6,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J*=5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J*=8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*=10,2, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*=2,3, 1,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 12H).

Etapas 3. Síntesis de 4-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C50).

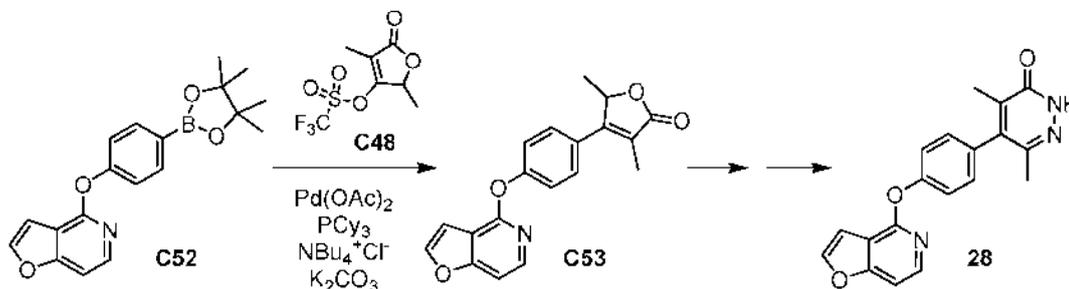
Una solución de 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C49**) (3,20 g, 9,01 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (**C48**) (2,46 g, 9,45 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió una mezcla de cloruro de tetrabutilamonio (99 %, 127 mg, 0,452 mmol), triciclohexilfosfina (99 %, 128 mg, 0,452 mmol) y acetato de paladio (II) (101 mg, 0,450 mmol), seguido de una solución acuosa de carbonato potásico (3 M, 9,0 ml, 27,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida fue seguido de purificación cromatográfica sobre gel de sílice (Gradiente: 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite de color castaño que solidificó lentamente después de un periodo de reposo. Rendimiento: 1,55 g, 4,57 mmol, 51 %. CLEM *m/z* 340,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,31 (dd, *J*=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 6,94 (dd, *J*=2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,43-5,51 (m, 1H), 1,99-2,01 (m, 3H), 1,38 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Etapas 4. Síntesis de 4-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-5-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C51).

Una solución de 4-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (**C50**) (5,0 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (6,61 ml, 44,2 mmol) y se purgó con oxígeno durante 10 minutos. Se introdujo una ligera presión positiva de oxígeno en el matraz y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C con agitación vigorosa durante 5 horas. Tras el calentamiento, se observó una ligera acumulación de presión adicional dentro del matraz mediante el examen del tabique de caucho. El análisis CLEM indicó aproximadamente el 6 % del material de partida restante; el matraz se enfrió a temperatura ambiente, se recargó con oxígeno y se calentó a 50 °C durante unas 18 horas adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso (0,25 M, 175 ml) y agua (150 ml). El pH de las capas acuosas combinadas se ajustó de pH 3 a aproximadamente pH 4 - 5, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 4,20 g, 11,8 mmol, 79 %. CLEM *m/z* 356,4 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,31 (d a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,93-6,94 (m, 1H), 3,95 (s a, 1H), 1,86-1,88 (m, 3H), 1,64 (s, 3H).

Etapas 5. Síntesis de 5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (27).

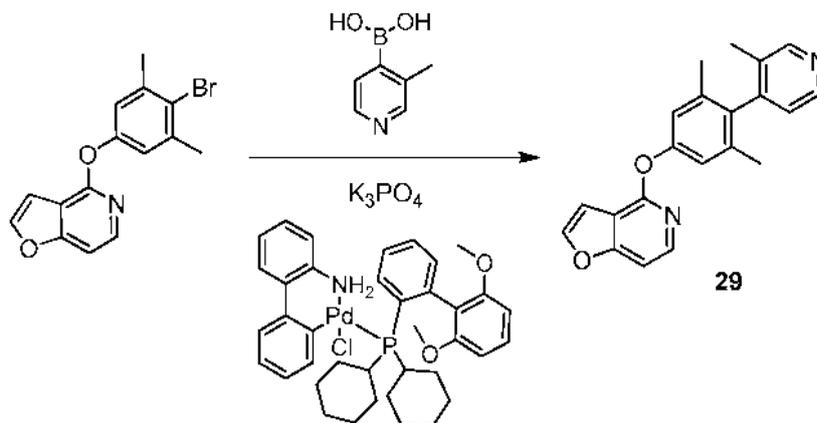
Se añadió hidrazina anhídrida (98,5 %, 1,88 ml, 59,0 mmol) a una solución de 4-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-5-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (**C51**) (4,20 g, 11,8 mmol) en 1-butanol (75 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y agitarse a esta temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se almacenó en un refrigerador durante 66 horas. La suspensión resultante se filtró para proporcionar un sólido de color gris, que se disolvió en etanol caliente (150 - 175 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,30 g, 3,70 mmol, 31 %. CLEM *m/z* 352,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s a, 1H), 8,17 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,54 (d a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,25 (dd a, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Ejemplo 28**5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (28)****Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C53).**

- 5 El producto se preparó en forma de un sólido de color blanquecino, a través de una reacción de trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (**C48**) con 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C52**) [esta puede prepararse de una manera similar a 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1] como se describe para la síntesis de 4-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (**C50**) en el Ejemplo 27.
- 10 Rendimiento: 760 mg, 2,36 mmól, 80 %. CLEM m/z 322,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,40 (cuadruplete AB a, $J_{AB}=8,8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=27,3$ Hz, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,93 (dd, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1H), 5,43 (cc, $J=6,7$, 1,8 Hz, 1H), 2,09 (d, $J=1,8$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

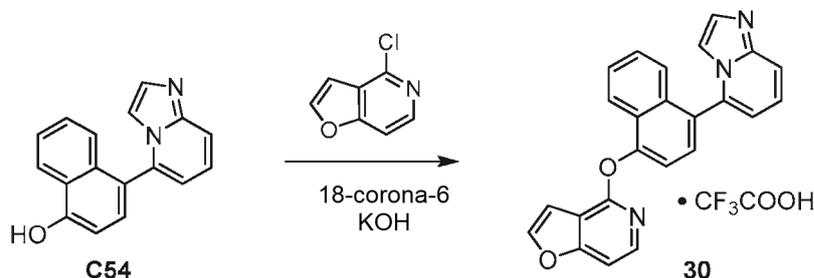
Etapa 2. Síntesis de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (28).

- 15 Se convirtió 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (**C53**) en el producto de una manera similar a la que se describió para la síntesis de 5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (**27**) en el Ejemplo 27. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 40 % en diclorometano), después se volvió a cristalizar a partir de etanol para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 270 mg, 0,810 mmól, 35 % en 2 etapas. CLEM m/z 334,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,79 (s a, 1H), 8,15 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=5,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,09 (dd, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 29**4-[3,5-Dimetil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (29)**

- 25 El producto se preparó a partir de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)furo[3,2-c]piridina [sintetizado a través de una reacción de 4-bromo-3,5-dimetilfenol con 4-clorofuro[3,2-c]piridina] y ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico, de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidina (**C64**) en la Preparación P7. CLEM m/z 331,1 (M+H). RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s a, 1H), 8,49 (d a, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=5,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (d a, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=2,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,02-7,04 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,89 (s, 6H).
- 30

Ejemplo 30

4-[[4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)naftalen-1-il]oxi]furo[3,2-c]piridina, sal trifluoroacetato (**30**)

5 Se añadieron hidróxido potásico (112 mg, 1,99 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6; 13,3 mg, 0,050 mmol) a una solución de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)naftalen-1-ol (**C54**) [preparado a través de una

10 reacción Suzuki entre ácido (4-metoxinaftalen-1-il)borónico y 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina como se describe en el Ejemplo 8, seguido de la escisión de éter metílico mediado con tribromuro de boro] (85 mg, 0,25 mmol) y 4-clorofuro[3,2-c]piridina (57,3 mg, 0,373 mmol) en xileno (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 24 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el material en bruto se combinó con el producto en bruto a partir de una

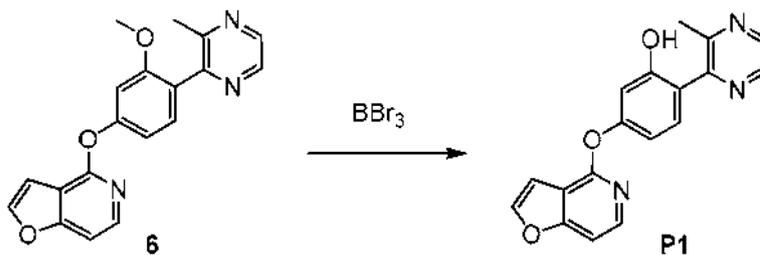
15 reacción similar llevada a cabo en 30 mg de **C54**. Después de la reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La purificación se efectuó primero por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo), seguido de HPLC (Columna: XBridge C18, 5 µm, Fase móvil A: agua con modificador de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo con modificador de ácido trifluoroacético; Gradiente: 30 % al 50 % de B). El

20 producto se obtuvo en forma de una goma incolora. Rendimiento: 20 mg, 0,041 mmol, 12 %. CLEM *m/z* 378,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (dd, mitad de patrón de ABX, *J*=9,0, 7,1 Hz, 1H), 8,15 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d a, mitad del patrón AB, *J* = 9 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,70 (d a, *J*=2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J*=8,3, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J*=8,3, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,20 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H).

20 **PREPARACIONES**

Las preparaciones P1-P15 describe preparaciones de algunos materiales de partida o intermedios usados para la preparación de determinados compuestos de la invención.

Preparación P1

5-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(3-metilpirazin-2-il)fenol (**P1**)

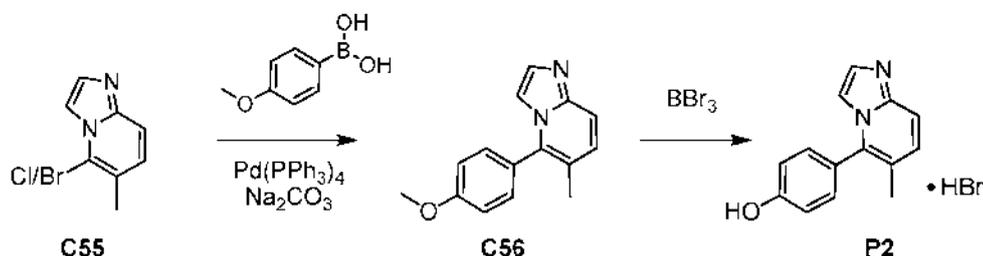
25 Se añadió tribromuro de boro (1,9 g, 7,6 mmol) a una solución de 4-[3-metoxi-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**6**) (2,3 g, 6,9 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se inactivó con agua, se agitó y se filtró. El filtrado se ajustó a pH neutro con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se

30 secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 2 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 1,2 g, 3,8 mmol, 55 %. CLEM *m/z* 320,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,95 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*=2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H).

35

Preparación P2

4-(6-Metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenol, sal bromhidrato (P2)



Etapa 1. Síntesis de 5-(4-metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina (C56).

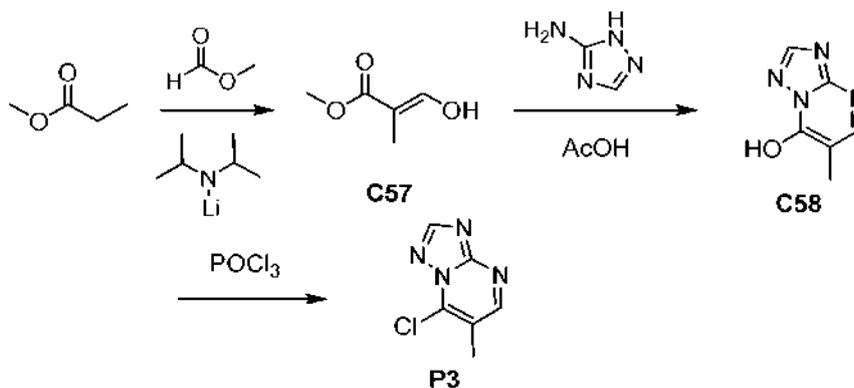
- 5 El producto se preparó a partir de **C55** (una mezcla 1:1 de 5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina y 5-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridina, véase A. R. Harris y col., Tetrahedron 2011,67, 9063-9066) (210 mg, 1,00 mmol) ácido y (4-metoxifenil)borónico (116 mg, 0,765 mmol) usando el procedimiento del Ejemplo 6. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 40 % [metanol al 20 % en diclorometano] en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 159 mg, 0,667 mmol, 87 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenol, sal bromhidrato (P2).

- 15 El producto se preparó a partir de 5-(4-metoxifenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridina (**C56**) (159 mg, 0,667 mmol) como se describe para la síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (**P8**) en la Preparación P8. En este caso, después de la segunda adición de metanol, la mezcla se concentró al vacío, después se sometió a azeotropía con heptano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 193 mg, 0,63 mmol, 95 %. CLEM *m/z* 225,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,83 (d a, J = 9,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

Preparación P3

20 7-Cloro-6-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (P3)



Etapa 1. Síntesis de 3-hidroxi-2-metilprop-2-enoato de metilo (C57).

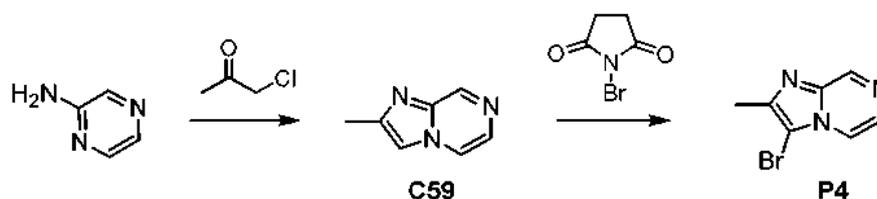
- 25 Se hizo reaccionar propanoato de metilo (44 g, 0,50 mol) con formiato de metilo (55,5 g, 0,75 mol) de acuerdo con el procedimiento de F. Kido y col., Tetrahedron 1987, 43, 5467-5474. La purificación por destilación (70-104 °C) dio el compuesto **C57** en forma de un líquido incoloro. Rendimiento: 23 g, 0,20 mol, 40 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), aproximadamente mezcla 1:1 de formas aldehído y enol: δ 11,24 (d, J=11,5 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 6,99 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,41 (c, J=7 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,36 (d, J=7 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 6-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (C58).

- 30 Una solución de 3-hidroxi-2-metilprop-2-enoato de metilo (**C57**) (95 g, 0,82 mol) y 1H-1,2,4-triazol-5-amina (100 g, 1,19 mol) en una mezcla de etanol (300 ml) y ácido acético (150 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 41 g, 27 mmol, 33 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 2,00 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 7-cloro-6-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (P3).

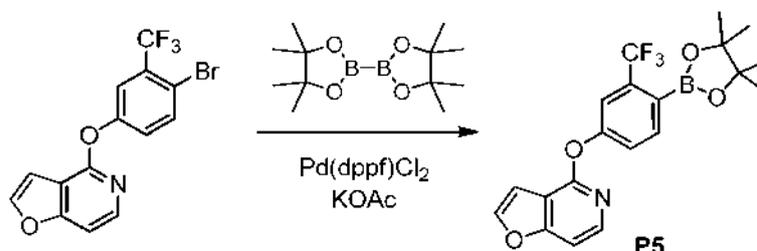
A una suspensión en agitación de 6-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (**C58**) (105 g, 0,699 mol) en oxiclورو de fósforo (500 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 110 minutos. Después de enfriarse la mezcla a temperatura ambiente, se concentró hasta casi sequedad al vacío, se vertió en agua enfriada con hielo y se ajustó a pH 9 mediante la adición de carbonato potásico. La solución resultante se extrajo tres veces con diclorometano (800 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 17 % al 33 % en éter de petróleo) proporcionaron el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 55 g, 330 mmol, 47 %. CLEM m/z 169,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

Preparación P4**3-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (P4)****Etapa 1. Síntesis de 2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (C59).**

Se disolvió pirazin-2-amina (1 g, 10 mmol) en etanol (15 ml) y se añadió 1-cloropropan-2-ona (1,2 ml, 14 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo (20 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de metanol en acetato de etilo) dio **C59** en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 122 mg, 0,916 mmol, 9 %. CLEM m/z 133,9 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (s a, 1H), 7,99 (dd, $J=4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,83 (d a, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (P4).

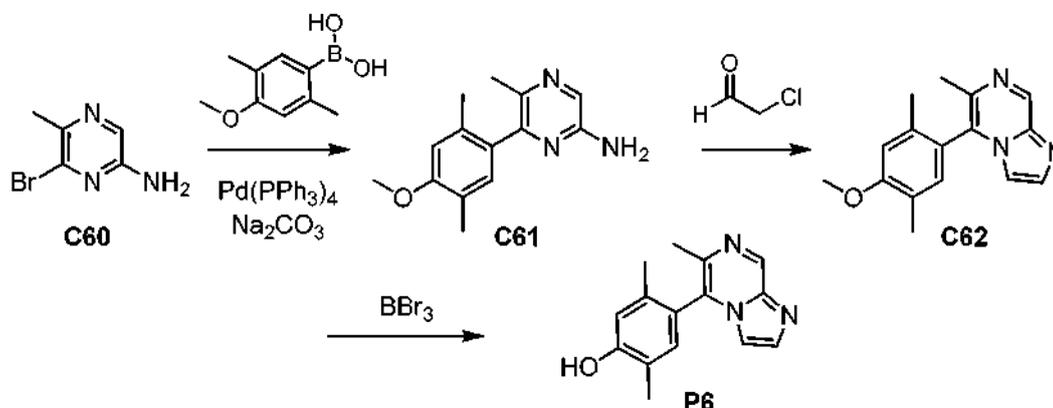
Se disolvió 2-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**C59**) (122 mg, 0,916 mmol) en cloroformo (2 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (189 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 33 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto, que aún contenía alguna succinimida. Este material se disolvió en diclorometano (25 ml) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 M, 3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 125 mg, 0,59 mmol, 64 %. CLEM m/z 213,9 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 7,96 (s a, 2H), 2,51 (s, 3H).

Preparación P5**4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (P5)**

Se hizo reaccionar 4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (3,58 g, 10,0 mmol) con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (99 %, 3,33 g, 13,0 mmol), acetato potásico (95 %, 4,13 g, 40,0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (732 mg, 1,00 mmol) de una manera análoga a la síntesis de 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (**C2**) en el Ejemplo 1. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,035 g, 5,022 mmol, 50 %. CLEM m/z 406,2 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,84 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,55 (d a, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,39 (dd a, $J=8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=5,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1H), 1,38 (s, 12H).

Preparación P6

2,5-Dimetil-4-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-il)fenol (P6)



Etapa 1. Síntesis de 6-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-5-metilpirazin-2-amina (C61).

- 5 Se combinaron 6-bromo-5-metilpirazin-2-amina (**C60**, véase A. R. Harris y col., Tetrahedron 2011, 67, 9063-9066; 111 mg, 0,590 mmol), ácido (4-metoxi-2,5-dimetilfenil)borónico (127 mg, 0,708 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (95 %, 40 mg, 0,033 mmol) en un tubo de presión y se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,6 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (2,0 M, 0,885 ml, 1,77 mmol) y la reacción se realizó de manera análoga a la síntesis de 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina (**C3**) en el Ejemplo 2. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 75 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto. Rendimiento: 116 mg, 0,477 mmol, 81 %. CLEM *m/z* 244,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,83 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,93 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s a, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 5-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (C62).

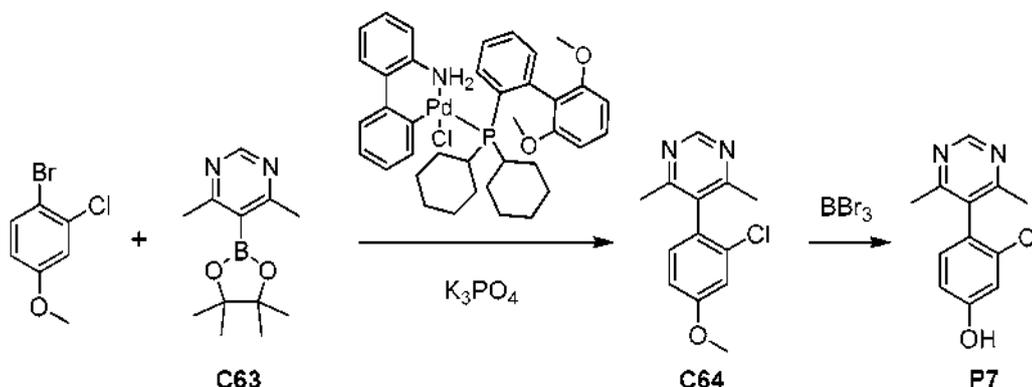
- 15 Se añadió cloroacetaldehído (solución al 55 % en agua, 0,28 ml, 2,38 mmol) a una mezcla de 6-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-5-metilpirazin-2-amina (**C61**) (116 mg, 0,477 mmol) en agua (3,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 2 horas en un reactor de microondas y después se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto. Rendimiento: 115 mg, 0,43 mmol, 90 %. CLEM *m/z* 268,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 9,45 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 2,03 (s a, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 2,5-dimetil-4-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-il)fenol (P6).

- 25 Se disolvió 5-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina (**C62**) (115 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Una solución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 2,58 ml, 2,58 mmol) se añadió gota a gota lentamente y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos; después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a un reflujo suave durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante de color amarillo se trituró tres veces con acetato de etilo (10 ml) para proporcionar el producto. Rendimiento: 104 mg, 0,410 mmol, 95 %. CLEM *m/z* 254,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s a, 3H), 1,98 (s a, 3H).

Preparación P7

3-Cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenol (P7)



Etapa 1. Síntesis de 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidina (C64).

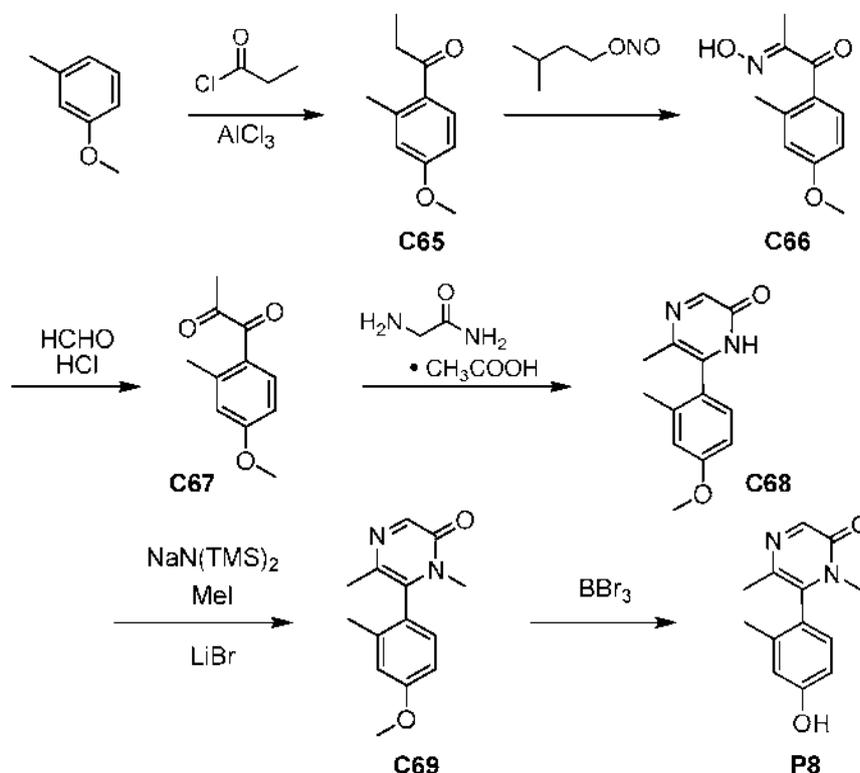
- 5 Se disolvieron 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (**C63**, preparada a partir de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina usando el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 2) (750 mg, 3,2 mmol) y 1-bromo-2-cloro-4-metoxibenceno (1,46 g, 6,41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió una solución acuosa de fosfato potásico (0,5 M, 12,8 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió [2'-(azanidil-κN)bifenil-2-il-κC₂](cloro)[dodiclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-λ⁵-fosfanil]paladio (116 mg, 0,161 mmol) y después se continuó burbujeando nitrógeno durante unos minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 25 % en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro, que solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 320 mg, 1,29 mmol, 40 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 7,05 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,21 (s, 6H).
- 10
- 15

Etapa 2. Síntesis de 3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenol (P7).

- 20 Se convirtió 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidina (**C64**) (310 mg, 1,25 mmol) en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-ol (**C30**) en el Ejemplo 18. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 280 mg, 1,19 mmol, 95 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H).

Preparación P8

6-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (P8)



Etapa 1. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C65).

- 5 Una mezcla de 1-metoxi-3-metilbenceno (85,5 g, 0,700 mol) y cloruro de aluminio (138,6 g, 1,04 mol) en diclorometano (2,5 l) se enfrió en un baño de hielo; se añadió gota a gota cloruro de propanoilo (97,1 g, 1,05 mol) durante un periodo de 30 minutos. El baño de hielo se retiró, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se volvió a enfriar en un baño de hielo. Se añadió gota a gota agua (150 ml) seguido de la adición de más agua (500 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) dio el producto en forma de un aceite incoloro, que se convirtió en un sólido de color blanco al estar a temperatura ambiente. Por RMN, el producto se contaminó con una pequeña cantidad de otro isómero. Rendimiento: 100 g, 0,56 mol, 80 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos de producto: δ 7,73 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,91 (c, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,19 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).
- 10

Etapa 2. Síntesis de 2-(hidroxiimino)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C66).

- 15 A una mezcla de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C65) (100 g, 0,56 mol) en tetrahidrofurano (2,5 l) se le añadió lentamente nitrito de isoamilo (131 g, 1,12 mol) y cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano, 200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto en bruto (120 g), que se purificó adicionalmente mediante la suspensión en una mezcla de éter de petróleo (1 l) y acetato de etilo (100 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró para producir el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 75 g, 0,36 mol, 64 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98-8,12 (m a, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
- 20

Etapa 3. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propano-1,2-diona (C67).

- 25 A una mezcla de 2-(hidroxiimino)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C66) (37,5 g, 181 mmol) en agua (720 ml) se le añadieron lentamente una solución de formaldehído (450 ml) y ácido clorhídrico concentrado (270 ml). Un segundo lote de la reacción se preparó de la misma manera. Ambas mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Los dos lotes se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 2 l); los extractos orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) dio el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 60 g, 310 mmol, 86 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
- 30

Etapas 4. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona (C68).

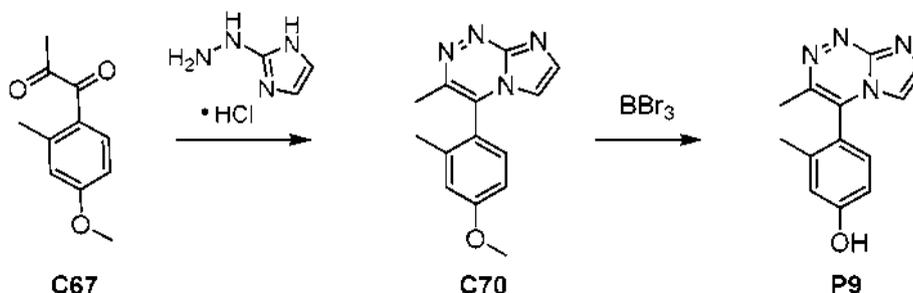
Se disolvieron 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propano-1,2-diona (**C67**) (4,0 g, 21 mmol) y acetato de glicinamida (2,79 g, 20,8 mmol) en metanol (40 ml) y se enfriaron a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (12 N, 3,5 ml, 42 mmol) y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1 N acuoso hasta que el pH fue aproximadamente 7. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se suspendió con acetato de etilo/heptano 3:1, se agitó durante 5 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) dio el producto en forma de un sólido de color castaño que contenía el 15 % de un regioisómero no deseado; este material se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 2,0 g, 8,7 mmol, <41 %. CLEM m/z 231,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos de producto: δ 8,09 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Etapas 5. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (C69).

Se disolvió 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona (**C68**) (de la etapa previa, 1,9 g, <8,2 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 ml). Se añadieron bromuro de litio (0,86 g, 9,9 mmol) y bis(trimetilsilil)amida sódica (95 %, 1,91 g, 9,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,635 ml, 10,2 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se llevó a un pH de aproximadamente 7 por adición lenta en porciones de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron varias veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 75 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto en forma de un aceite viscoso de color naranja. Rendimiento: 1,67 g, 6,84 mmol, 33 % en dos etapas. CLEM m/z 245,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 7,03 (d a, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H), 2,00 (s, 3H).

Etapas 6. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (P8).

A una solución enfriada ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (**C69**) (1,8 g, 7,37 mmol) en diclorometano se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 22 ml, 22 mmol). El baño de refrigeración se retiró después de 30 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió lentamente metanol (10 ml); la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió metanol (20 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (200 ml) y la capa acuosa resultante se llevó a pH 7 a través de la adición en porciones de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño claro. Rendimiento: 1,4 g, 6,0 mmol, 81 %. CLEM m/z 231,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,85 (dd a, $J=8,2, 2,5$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,06 (s a, 3H), 2,03 (s, 3H).

Preparación P9**3-Metil-4-(3-metilimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-4-il)fenol (P9)****Etapas 1. Síntesis de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilimidazo[2,1-c][1,2,4]triazina (C70).**

Una mezcla de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propano-1,2-diona (**C67**) (1,0 g, 5,2 mmol) y clorhidrato de 2-hidrazinil-1H-imidazol (1,05 g, 7,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un reactor de microondas durante 20 minutos. Después de que se hubiese evaluado el progreso de la reacción mediante cromatografía de capa fina, la mezcla se calentó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a

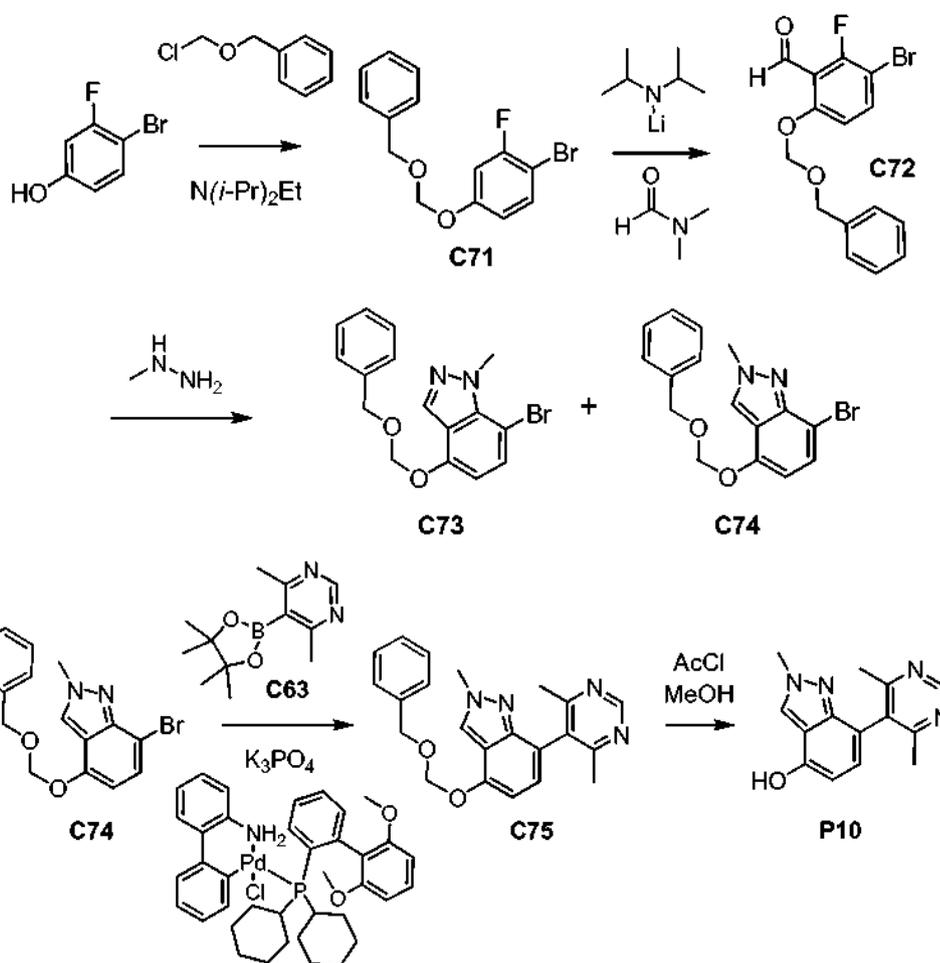
aproximadamente 8. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 50 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 587 mg, 2,31 mmol, 44 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,03 (s a, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-metil-4-(3-metilimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-4-il)fenol (P9).

Se hizo reaccionar 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilimidazo[2,1-c][1,2,4]triazina (**C70**) (587 mg, 2,31 mmol) en diclorometano (5 ml) con tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 13,1 ml, 13,1 mmol) como se describió en la Preparación P8. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 543 mg, 2,25 mmol, 97 %. CLEM m/z 241,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (s, 1H), 8,09 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,89 (d a, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd a, $J=8,3, 2,4$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,91 (s a, 3H).

Preparación P10

7-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2H-indazol-4-ol (P10)



15 Etapa 1. Síntesis de 4-[(benciloxi)metoxi]-1-bromo-2-fluorobenceno (C71).

Una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (1,22 g, 6,39 mmol), bencil clorometil éter (60 %, 2,22 ml, 9,58 mmol) y diisopropiletilamina (2,23 ml, 12,8 mmol) en diclorometano se calentó a reflujo durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 15 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,35 g, >100 %. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD), picos característicos: δ 7,48 (dd, $J=8,9, 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=10,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,84 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,70 (s, 2H).

20 Etapa 2. Síntesis de 6-[(benciloxi)metoxi]-3-bromo-2-fluorobenzaldehído (C72).

Una solución de 4-[(benciloxi)metoxi]-1-bromo-2-fluorobenceno (**C71**) (de la etapa previa, 525 mg, <1,69 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a -78°C durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (1,60 M, 1,58 ml, 2,53 mmol) durante 15 minutos. Después de una hora a -78°C , se añadió N,N -

25

dimetilformamida (0,197 ml, 2,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se inactivó con una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico (30 ml) y después se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 15 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 397 mg, 1,17 mmol, 82 % en dos etapas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=9,2, 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H), 7,04 (dd, J=9,1, 1,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 4-[(benciloxi)metoxi]-7-bromo-1-metil-1H-indazol (C73) y 4-[(benciloxi)metoxi]-7-bromo-2-metil-2H-indazol (C74).

Una mezcla de 6-[(benciloxi)metoxi]-3-bromo-2-fluorobenzaldehído (C72) (1,40 g, 4,13 mmol) y metilhidrazina (8,69 ml, 165 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) en un recipiente de presión y se calentó a 110 °C durante 4 horas, después a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 15 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar C73 en forma de un aceite incoloro y C74 en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: C73, 801 mg, 2,31 mmol, 56 %; C74, 296 mg, 0,852 mmol, 21 %. C73: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,41 (s, 3H). C74: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[(benciloxi)metoxi]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2H-indazol (C75).

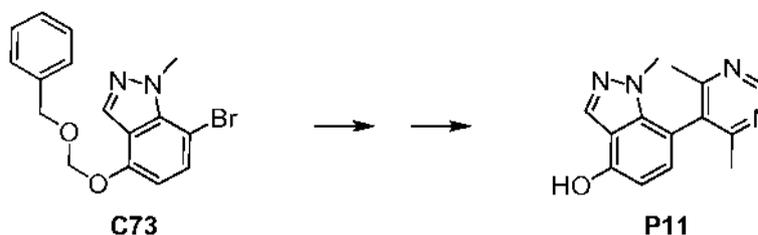
Una mezcla de 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (C63) (152 mg, 0,649 mmol), 4-[(benciloxi)metoxi]-7-bromo-2-metil-2H-indazol (C74) (150 mg, 0,432 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y una solución acuosa de fosfato potásico (0,5 M, 2,59 ml, 1,30 mmol) se purgó con nitrógeno durante dos minutos antes de la adición de [2'-(azanidil-κN)bifenil-2-il-κC₂](cloro)[d ciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)-λ⁵-fosfanil]paladio (31 mg, 0,043 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 40 horas, después se filtró a través de una capa fina de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 5 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el producto en forma de un aceite oscuro. Rendimiento: 63 mg, 0,17 mmol, 39 %. CLEM *m/z* 375,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

Etapa 5. Síntesis de 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2H-indazol-4-ol (P10).

A una solución de cloruro de acetilo (98 %, 0,122 ml, 1,68 mmol) en metanol (2 ml) se añadió una solución de 4-[(benciloxi)metoxi]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2H-indazol (C75) (63 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 5 % al 10 % en diclorometano) para dar como resultado el producto en forma de un sólido vidrioso. Rendimiento: 37 mg, 0,14 mmol, 82 %. CLEM *m/z* 255,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,97 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,25 (s, 6H).

Preparación P11

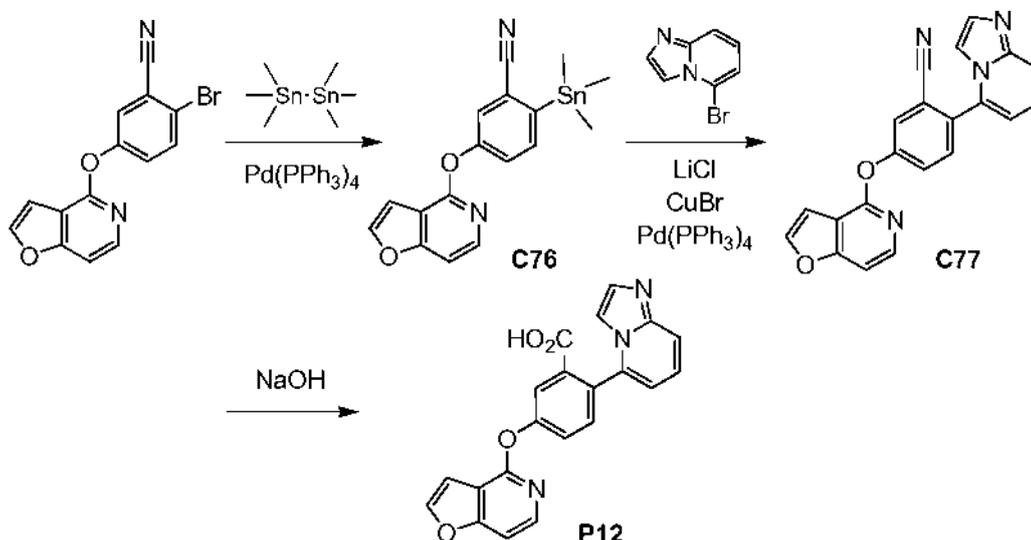
7-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-1-metil-1H-indazol-4-ol (P11)



El compuesto P11 se preparó a partir de 4-[(benciloxi)metoxi]-7-bromo-1-metil-1H-indazol (C73) de acuerdo con las etapas 4 y 5 de la síntesis de 7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2H-indazol-4-ol (P10) en la Preparación P10, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 36 mg, 0,14 mmol, 64 %. CLEM *m/z* 255,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

Preparación P12

Ácido 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzoico (P12)



Etapa 1. Síntesis de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(trimetilestannanil)benzonitrilo (C76).

- 5 A una solución de 2-bromo-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzonitrilo (preparado a partir de 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo y 4-yodofuro[3,2-c]piridina por el procedimiento de la Etapa 3 en el Ejemplo 7; se sintetizó 4-yodofuro[3,2-c]piridina a partir de 4-clorofuro[3,2-c]piridina con cloruro de acetilo y yoduro sódico en acetonitrilo) (7,0 g, 22 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se le añadieron hexametildiestannano (21,8 g, 66,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,28 g, 1,11 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 18 horas.
- 10 La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 400:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,0 g, 15 mmol, 67 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=5,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=2,2, 0,9$ Hz, 1H), 0,47 (s, 9H).

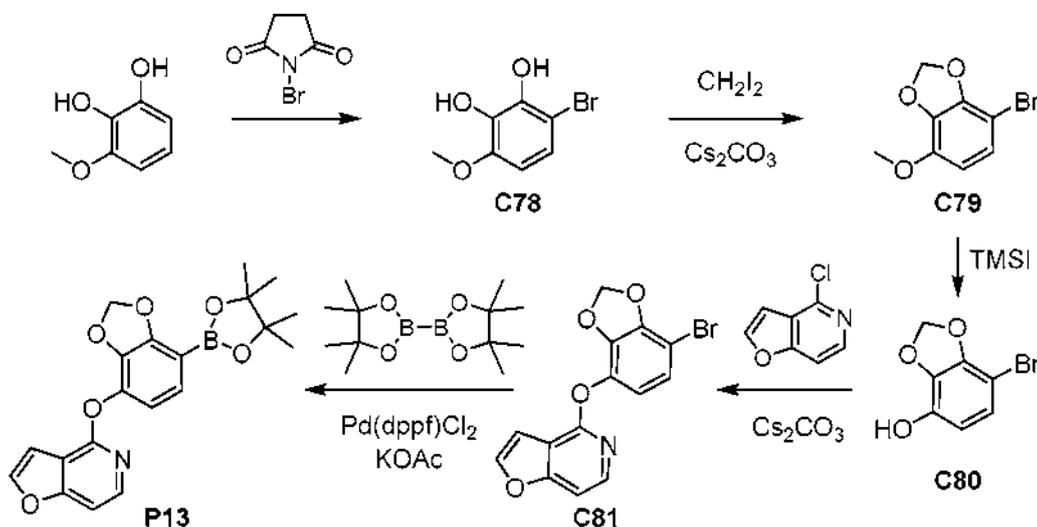
15 Etapa 2. Síntesis de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzonitrilo (C77).

- A una solución de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(trimetilestannanil)benzonitrilo (**C76**) (8,3 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml) se le añadió 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina (3,9 g, 20 mmol), cloruro de litio (0,67 g, 15,8 mmol), bromuro de cobre (I) (0,57 g, 4,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,27 g, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 7 % al 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 5 g, 13 mmol, 68 %. CLEM m/z 353,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , HCl concentrado), picos característicos: δ 8,23-8,26 (m, 1H), 8,12 (d a, mitad de cuadruplete AB, $J = 8$ Hz, 1H), 8,06 (d a, mitad de cuadruplete AB, $J = 8$ Hz, 1H), 7,93 (d a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H).

25 Etapa 3. Síntesis de ácido 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzoico (P12).

- A una solución acuosa de hidróxido sódico (15 % p/v, 25 ml) se le añadió 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzonitrilo (**C77**) (4,35 g, 12,3 mmol) y etanol (25 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 3 N; la mezcla resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo y diclorometano, después se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,9 g, 5,1 mmol, 42 %. CLEM m/z 371,9 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), picos característicos: δ 8,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 6,72 (d a, $J=6,7$ Hz, 1H).
- 30

Preparación P13

4-[[7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (**P13**)Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-6-metoxibenceno-1,2-diol (**C78**).

- 5 A una mezcla de 3-metoxibenceno-1,2-diol (578 mg, 4,12 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se le añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (95 %, 811 mg, 4,33 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Después de dos horas a 0 °C, se añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico (1 M, 2 ml). Después de diez minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 858 mg, 0,392 mmol, 95 %.
- 10 CLEM *m/z* 216,8 (M-H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,43 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-7-metoxi-1,3-benzodioxol (**C79**).

- 15 A una solución de 3-bromo-6-metoxibenceno-1,2-diol (**C78**) (420 mg, 1,92 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron diyodometano (0,170 ml, 2,11 mmol) y carbonato de cesio (690 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). El sólido se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico (4 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 335 mg, 1,45 mmol, 76 %.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 7-bromo-1,3-benzodioxol-4-ol (**C80**).

- 25 A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1,3-benzodioxol (**C79**) (186 mg, 0,805 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yoduro de trimetilsililo (0,343 ml, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 30 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 59 mg, 0,27 mmol, 34 %.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[[7-bromo-1,3-benzodioxol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (**C81**).

- 30 Una mezcla de 7-bromo-1,3-benzodioxol-4-ol (**C80**) (59 mg, 0,27 mmol), 4-clorofuro[3,2-c]piridina (62,7 mg, 0,408 mmol) y carbonato de cesio (224 mg, 0,687 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se calentó a 140 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con una reacción similar llevada a cabo sobre 16 mg de C80. Se añadió acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico (3 x 15 ml), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 10 % al 30 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 61 mg, 0,182 mmol, 53 %. CLEM *m/z* 335,9 (M+H).

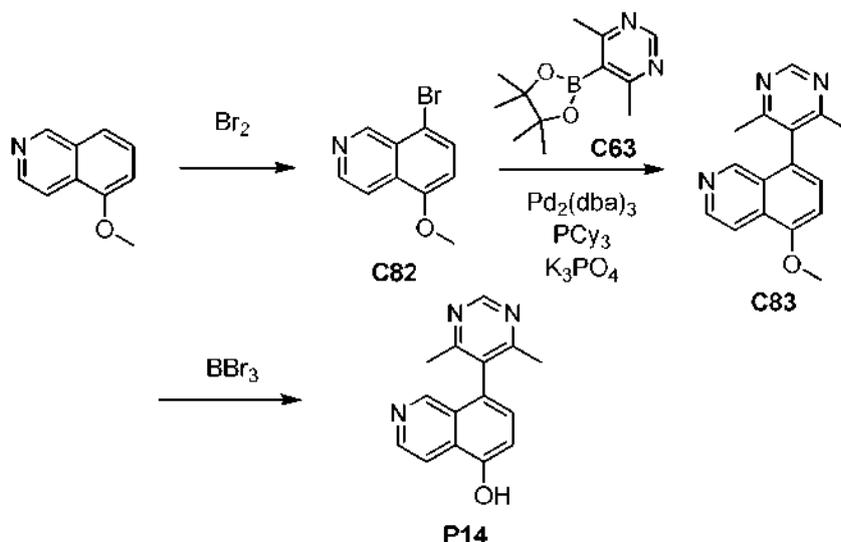
Etapa 5. Síntesis de 4-[[7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (**P13**).

Una mezcla de 4-[[7-bromo-1,3-benzodioxol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina (**C81**) (61 mg, 0,18 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (99 %, 70,3 mg, 0,274 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 %, 26,3 mg, 0,018 mmol) y acetato potásico (55 mg, 0,55 mmol) se combinaron en acetonitrilo (3 ml). Después

de burbujearse nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante cinco minutos, se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa fina de Celite, lavándose con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 15 % al 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una goma de color amarillo claro. Rendimiento: 25 mg, 0,066 mmol, 37 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=5,8, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 1,37 (s, 12H).

Preparación P14

10 8-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)isoquinolin-5-ol (P14)



Etapa 1. Síntesis de 8-bromo-5-metoxiisoquinolina (C82).

A una solución de 5-metoxiisoquinolina (1,48 g, 9,30 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadió una solución de bromo (2,1 g, 13 mmol) en ácido acético (5 ml). Después de tres días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 5 % al 33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,72 g, 7,22 mmol, 78 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 8-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-metoxiisoquinolina (C83).

A una solución de 8-bromo-5-metoxiisoquinolina (C82) (1,72 g, 7,22 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (C63) (2,20 g, 9,40 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (659 mg, 0,72 mmol), triciclohexilfosfina (403 mg, 1,44 mmol) y fosfato potásico (3,07 g, 14,46 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante cinco minutos, después se agitó durante 6 horas a 120 °C. Se añadió más 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (C63) (1,1 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 120 °C y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0,5 % al 2,5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,0 g, 3,8 mmol, 53 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 2H), 8,07 (dd, J=5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

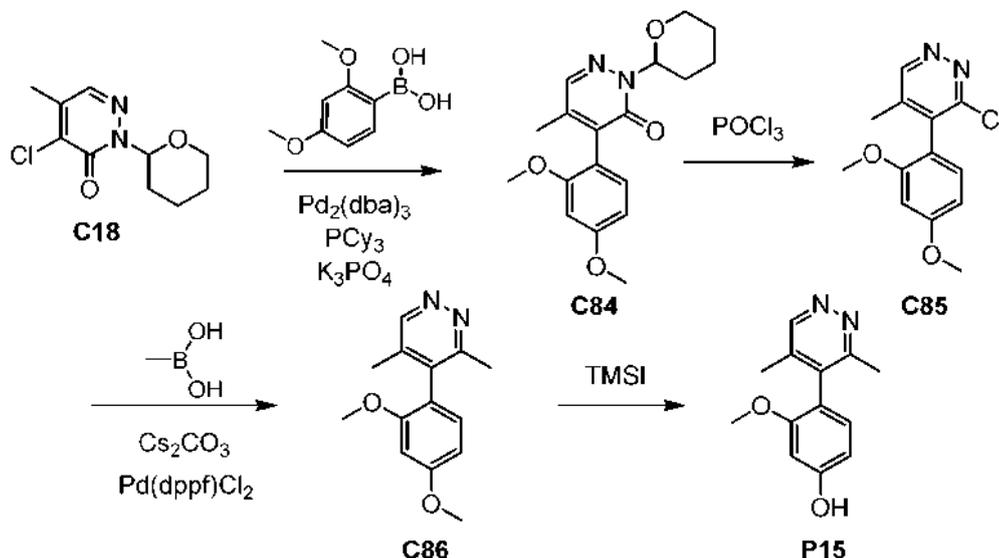
Etapa 3. Síntesis de 8-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)isoquinolin-5-ol (P14).

A una solución de 8-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-metoxiisoquinolina (C83) (1,0 g, 3,8 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió lentamente tribromuro de boro (4,7 g, 19 mmol) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche antes de inactivarse a -20 °C con metanol. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico; la capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml) y acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0,5 % al 5 % de metanol en diclorometano) para dar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 300 mg, 1,19 mmol, 31 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,49-8,55 (m, 2H), 8,04 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Hz, 1H),

7,21 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,07 (s, 6H).

Preparación P15

4-(3,5-Dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenol (P15)



5 **Etapa 1. Síntesis de 4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C84).**

Una mezcla de 4-cloro-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C18) (30 g, 130 mmol), ácido (2,4-dimetoxifenil)borónico (26 g, 140 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9,69 g, 10,6 mmol), triclorohexilfosfina (7,5 g, 27 mmol) y monohidrato de fosfato potásico (69 g, 300 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 9 % al 17 % en éter de petróleo) proporcionó como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 40 g, 120 mmol, 92 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), mezcla de diastereómeros, picos característicos: δ 7,76 y 7,77 (2 s, total 1H), [7,10 (d, $J=8,3$ Hz) y 7,07 (d, $J=8,3$ Hz), total 1H], 6,51-6,59 (m, 2H), 6,06-6,12 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 y 3,76 (2 s, total 3H), 1,99 y 2,00 (2 s, total 3H).

15 **Etapa 2. Síntesis de 3-cloro-4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metilpiridazina (C85).**

Se disolvió 4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C84) (30 g, 91 mmol) en oxiclورو de fósforo (158 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. La adición cuidadosa de carbonato potásico para neutralizar la reacción fue seguida de la extracción con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 17 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 20 g, 76 mmol, 83 %. CLEM m/z 264,7 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 6,88 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=8,2, 2,1$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(2,4-dimetoxifenil)-3,5-dimetilpiridazina (C86).

25 Una mezcla de 3-cloro-4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metilpiridazina (C85) (18 g, 68 mmol), ácido metilborónico (17 g, 280 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5,2 g, 70 mmol) y carbonato de cesio (46 g, 140 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 17 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento: 14 g, 57 mmol, 84 %. CLEM m/z 245,0 (M+H).

Etapa 4. Síntesis de 4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenol (P15).

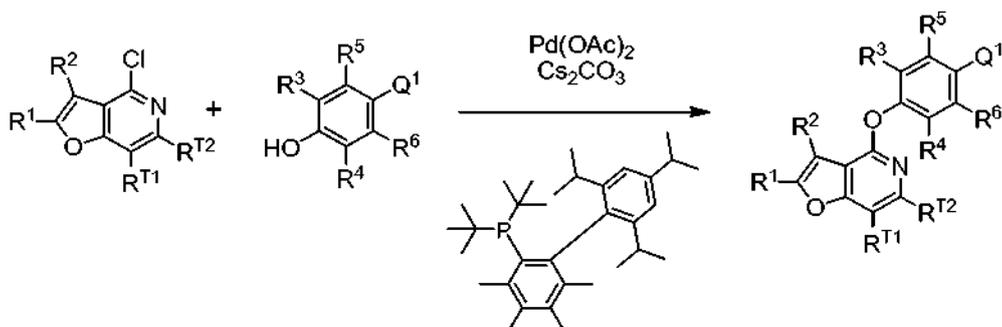
35 Se añadió yoduro de trimetilsililo (58 g, 290 mmol) a una solución en agitación de 4-(2,4-dimetoxifenil)-3,5-dimetilpiridazina (C86) (12 g, 49 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó lentamente con metanol y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 50 % al 100 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3,0 g, 13 mmol, 26 %. CLEM

m/z 230,7 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 6,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=8,3, 2,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

PROCEDIMIENTOS

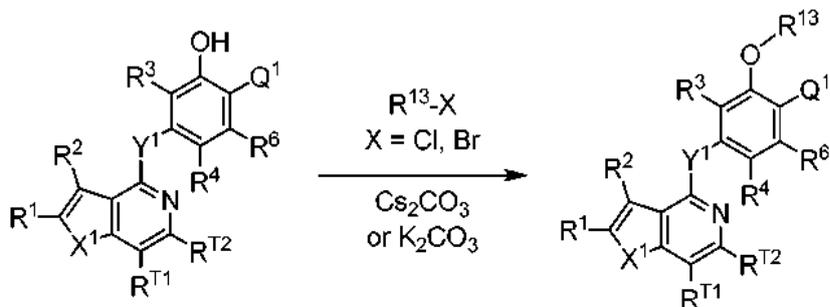
5 Los procedimientos M1-M7 describen procedimientos específicos para las preparaciones de determinados compuestos de la invención.

Procedimiento M1: Reacción de fenoles catalizada por paladio con 4-clorofuro[3,2-c]piridinas



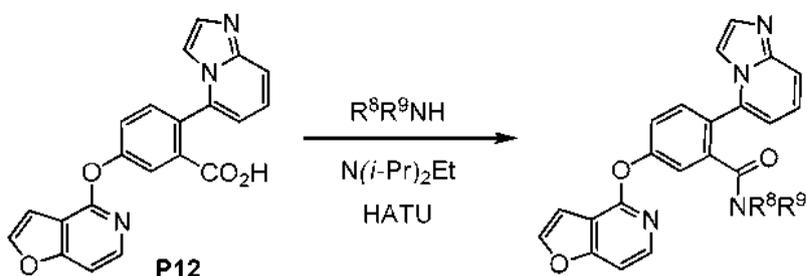
10 Se prepararon soluciones del fenol apropiado y 4-clorofuro[3,2-c]piridina a 0,2 M usando 1,4-dioxano desgasificado. Se cargó un vial de 2 dracma con la solución de fenol (0,5 ml, 0,1 mmol) y la solución de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (0,5 ml, 0,1 mmol). Se añadieron carbonato de cesio (100 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (II) (2,5 mg, 0,01 mmol) y di-*tert*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (10 mg, 0,02 mmol). El vial se sometió a tres rondas de evacuación al vacío seguido de relleno de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml), se agitó vorticalmente y se dejó sedimentar. La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de extracción de fase sólida equipado con sulfato sódico (1,0 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces y los filtrados combinados se concentraron al vacío. Los productos se purificaron generalmente por HPLC (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm ; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: aumentando el porcentaje de B, partiendo con 10 % o 20 % de B).

Procedimiento M2: Alquilación de fenoles



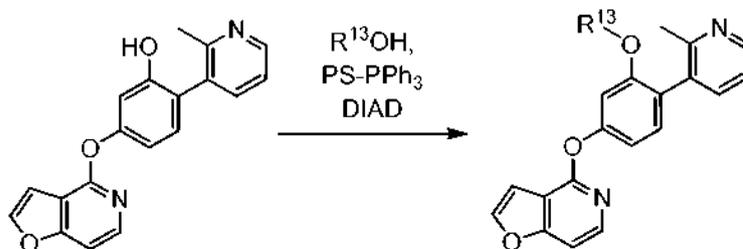
20 Una solución del fenol apropiado (0,050 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilacetato *N,N*-dimetilformamida anhidra o *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) se trató con carbonato de cesio o carbonato potásico (0,10 mmol, 2,0 equiv.), yoduro sódico (0,008 mmol, 0,2 equiv.) y el reactivo de bromuro o cloruro apropiado (0,075 mmol, 1,5 equiv.). El vial de reacción se tapó y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gradiente: concentración creciente de acetonitrilo en agua que contiene 0,225 % de ácido fórmico, o acetonitrilo en solución acuosa de hidróxido de amonio a pH 10) para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento M3: Formación de amida empleando hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio



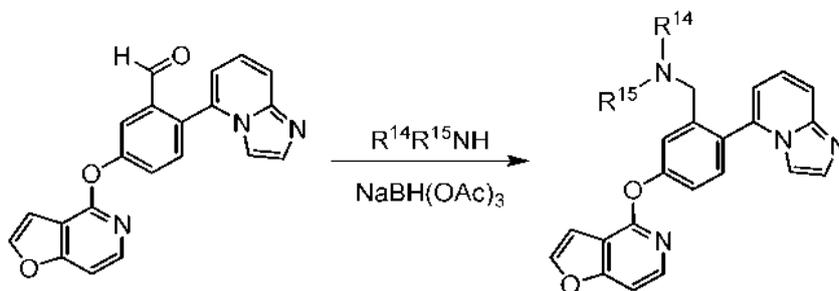
Una solución de ácido 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzoico (**P12**) (0,060 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,2 ml) se trató con la amina disponible en el mercado apropiada (0,090 mmol, 1,5 equiv.), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (0,240 mmol, 4,0 equiv.). El vial de reacción se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gradiente: concentración creciente de acetonitrilo en agua que contiene 0,225 % de ácido fórmico, o acetonitrilo en solución acuosa de hidróxido de amonio a pH 10) para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento M4: Reacción de Mitsunobu de fenoles

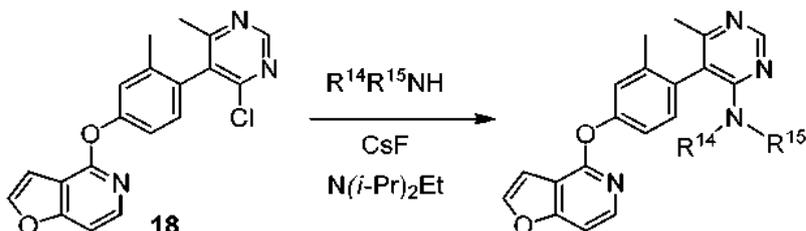


Una solución de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(2-metilpiridin-3-il)fenol (preparado a través de la escisión de éter metílico del Ejemplo **181**) (0,075 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano/diclorometano (v/v = 1:1, 1,0 ml) se añadió a un vial que contenía el alcohol primario disponible en el mercado apropiado (0,120 mmol, 1,6 equiv.) y trifenilfosfina soportada con polímero (0,225 mmol, 3,0 equiv.). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD; 0,150 mmol, 2,0 equiv.) al vial de reacción, que después, se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gradiente: concentración creciente de acetonitrilo en agua que contiene 0,225 % de ácido fórmico, o acetonitrilo en solución acuosa de hidróxido de amonio a pH 10) para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento M5: Aminación reductora de aldehídos



Una solución de 5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)benzaldehído [preparada a partir de 4-bromo-3-(1,3-dioxan-2-il)fenol (véase F. Kaiser y col., J. Org. Chem. 2002, 67, 9248-9256) usando los procedimientos del Ejemplo 1, seguido de desprotección con ácido clorhídrico acuoso en tetrahidrofurano] (0,094 mmol, 1,25 equiv.) en diclorometano (1,0 ml) se añadió a un vial que contenía la amina disponible en el mercado apropiada (0,075 mmol, 1,0 equiv.). Se añadió bicarbonato sódico (18 mg, 0,225 mmol, 3,0 equiv.) y el vial de reacción se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (47 mg, 0,225 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante un adicional de 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gradiente: concentración creciente de acetonitrilo en agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento M6: Desplazamiento de amina de cloruros de heteroarilo

Una solución de 4-[4-(4-cloro-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina (Ejemplo **18**) (0,50 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilsulfóxido anhidro (0,5 ml) se añadió a un vial que contenía la amina disponible en el mercado apropiada (0,110 mmol, 2,2 equiv.). Se añadieron diisopropiletilamina (0,170 mmol, 3,4 equiv.) y fluoruro de cesio (15 mg, 0,100 mmol, 2,0 equiv.) y el vial de reacción se tapó y se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Gradiente: concentración creciente de acetonitrilo en agua que contiene, ya sea ácido fórmico al 0,225 % o ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto final.

10 *Procedimiento M7: Oxidación microbiana empleando Pseudomonas putida*

Etapa 1. Producción de biocatalizador

Se retiró un vial de semilla congelada que contenía *Pseudomonas putida* (ATCC 17453) de un congelador a -80 °C, descongelada y usada para inocular medio IOWA (1 l; medio IOWA se compone de glucosa [20 g], cloruro sódico [5 g], hidrogenofosfato potásico [5 g], harina de soja [5 g] y extracto de levadura [5 g]); la mezcla se ajustó a pH 7,0 antes de la esterilización en un autoclave) en un matraz agitado con deflectores de 3 litros (Corning, n.º 431253). Los cultivos se cultivaron durante 2 - 4 días mientras se agitaba a 30 °C y 160 rpm en un agitador orbital con un lanzamiento de 2 pulgadas. Las células se cosecharon por centrifugación; el sedimento celular se congeló a -80 °C.

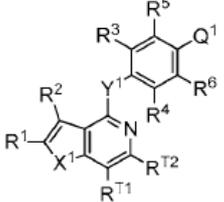
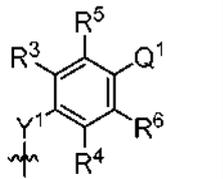
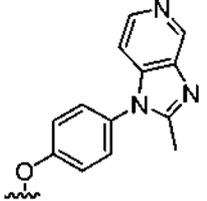
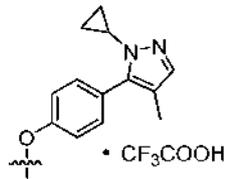
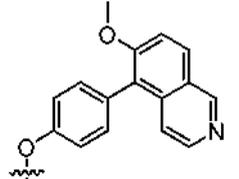
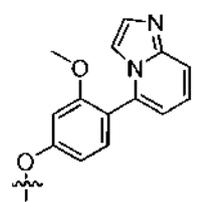
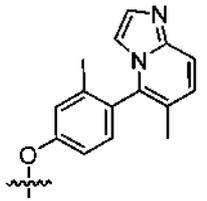
Etapa 2. Reacción de oxidación

Las células de *Pseudomonas putida* (ATCC 17453) se suspendieron en tampón de fosfato de potasio acuoso (25 mM, pH 7,0) a una concentración de 45 g de células por 150 ml de tampón. Esta suspensión se añadió a un matraz de agitación con deflectores de 1 litro (Nalge, 4116-1000) y se añadió a la suspensión una solución de sustrato (30 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml). El matraz se incubó de 30 a 40 °C y 300 rpm durante 24 - 96 horas en un agitador orbital con una proyección de 1 pulgada.

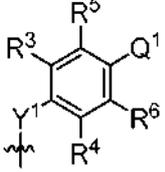
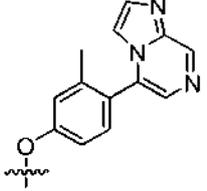
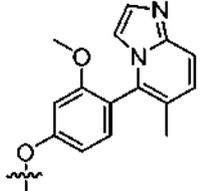
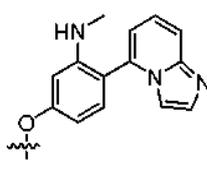
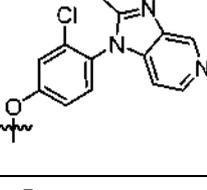
Etapa 3. Tratamiento de reacción

La reacción se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto se aisló usando técnicas cromatográficas.

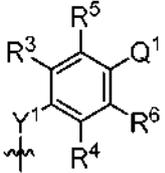
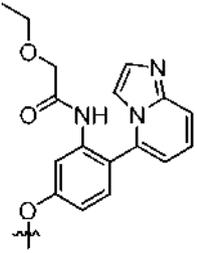
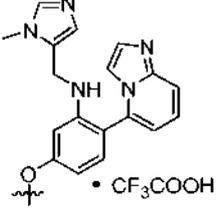
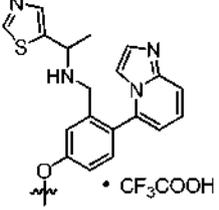
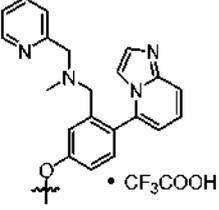
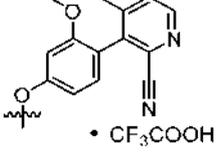
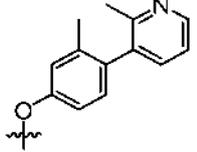
Tabla 1. Ejemplos 31 - 208

 <p>cada uno de R¹, R², R^{T1} y R^{T2} es H; y X¹ = O</p>			
Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
31		Ej. 5	9,07 (s a, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,45 (cuadruplete AB a, <i>J</i> _{AB} =8,9 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =28,6 Hz, 4H), 7,30 (dd, <i>J</i> =5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> =5,6, 0,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H); 343,1
32		Ej. 15	3,012 min ¹ ; 332
33		Ej. 1 ⁶⁵	2,501 min ² ; 369
34		Ej. 16; C10	8,08 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,65 (d a, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,26 (dd, <i>J</i> =9,0, 6,8 Hz, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,94-6,98 (m, 3H), 6,77 (dd, <i>J</i> =6,8, 1,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H); 358,0
35		Ej. 6; C2, C55	Picos seleccionados: 8,08 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); 356,3

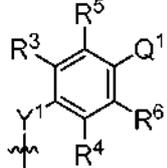
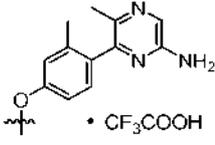
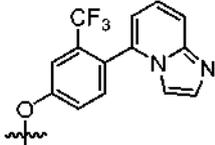
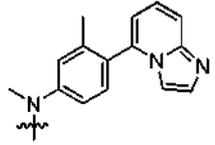
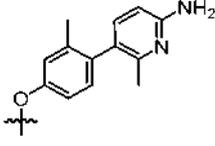
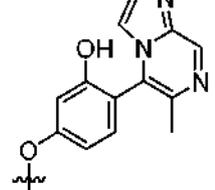
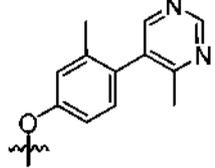
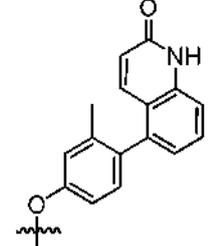
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
36		Ej. 6; C2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> =5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (d a, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H); 343,0
37		Ej. 6; C10, C55	A. 8,10 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, mitad del patrón AB, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); 372,2
38		Ej. 16 ³	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,61 (d a, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,49 (d a, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =9,0, 7,0 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 2,59 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 3H); 357,0
39		Ej. 5 ⁴	9,06 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> =5,5, 1,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H); 377,0
40	 <p>• CF₃COOH</p>	Procedimiento M2	2,353 min ⁵ ; 441
41	 <p>• CF₃COOH</p>	Procedimiento M2	2,388 min ⁵ ; 414

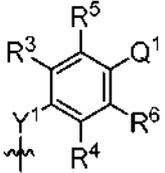
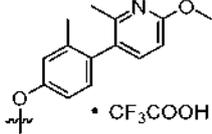
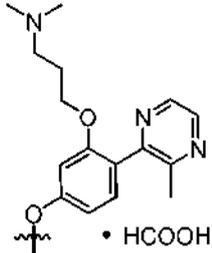
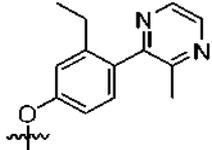
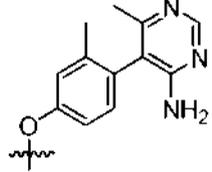
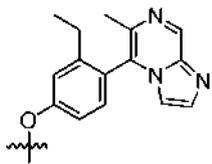
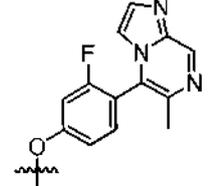
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
47		Ej. 16 ⁷⁶	2,574 min ⁶ ; 429
48		Ej. 16 ⁷	2,25 min ⁶ ; 437
49		Procedimiento M5	2,097 min ⁶ ; 468
50		Procedimiento M5	1,907 min ⁵ ; 462
51		Ej. 6; C10 ⁸	3,17 min ⁹ ; 358,1
52		Ej. 6; C2	2,31 min ⁹ ; 317,1

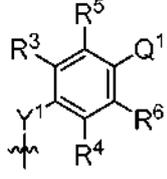
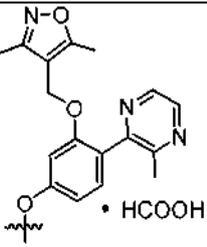
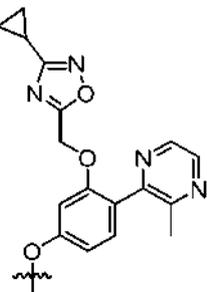
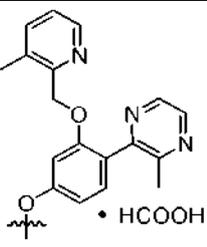
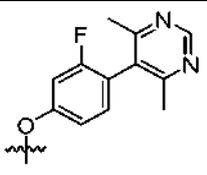
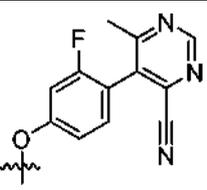
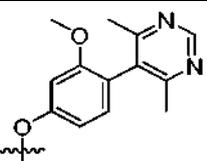
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
53	 • CF ₃ COOH	Ej. 6; C2, C60	2,40 min ⁹ ; 333,2
54		Ej. 20; P5	picos característicos: 8,07 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd a, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 7,54 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H); 396,0
55		Ej. 17 ¹⁰	picos característicos: 8,20 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,16 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,88 (d a, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 355,5
56		Ej. 6; C2	2,40 min ⁹ ; 332,3
57		Ej. 6 ¹¹ ; C10, C45	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 6,99-7,00 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 2,44 (s, 3H); 359,1
58		Ej. 1	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,17 (AB cuadruplete, <i>J</i> _{AB} =8 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =4 Hz, 2H), 6,94 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s a, 3H); 318,1
59		Ej. 1	3,06 min ⁹ ; 369,0

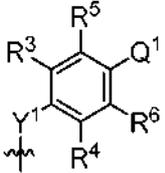
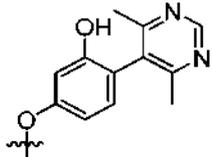
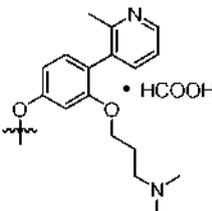
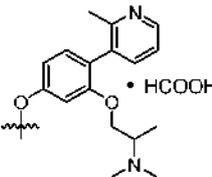
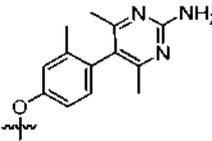
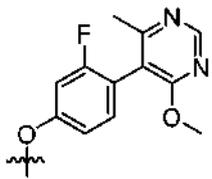
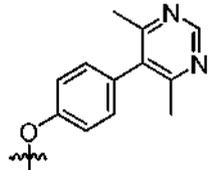
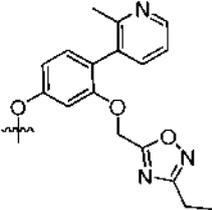
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
60		Ej. 6; C2	3,77 min ¹² ; 347,2
61		Procedimiento M2	2,497 min ⁶ ; 405
62		Ej. 1 ¹³	8,47-8,50 (m, 2H), 8,05 (d, <i>J</i> =6 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,83-6,85 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 (c, <i>J</i> =7 Hz, 2H), 1,06 (t, <i>J</i> =7 Hz, 3H); 332,3
63		Ej. 1	2,07 min ⁹ ; 333,1
64		Ej. 1 ¹³ ; C45	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> =2,3, 0,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,47 (m, 2H), 1,08 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H); 371,1
65		Ej. 1; C45, C49	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); 361,3

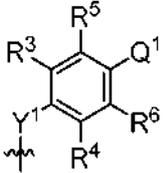
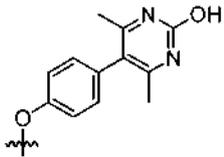
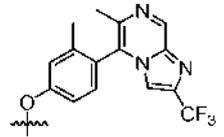
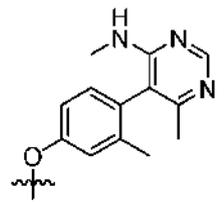
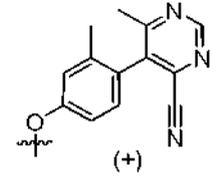
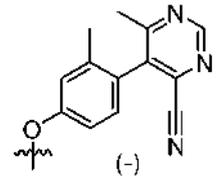
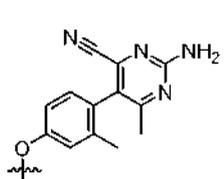
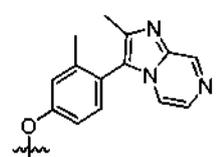
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
66		Procedimiento M2	3,091 min ⁶ ; 429
67		P1 ¹⁴	8,46-8,49 (m, 2H), 8,05 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,04 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 2H), 0,94-0,99 (m, 2H); 441,9
68		Procedimiento M2	2,623 min ⁶ ; 425
69		Ej. 23 ¹⁵	8,99 (s, 1H), 8,08 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 6,94 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 6H); 336,2
70		Ej. 1; C49	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=10,7, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J=8,4, 2,3, 0,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H); 347,1
71		Ej. 1; C10	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,40 (d a, J=6,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 6,91 (dd, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 6H); 347,9

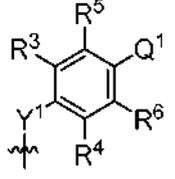
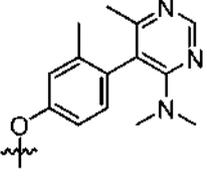
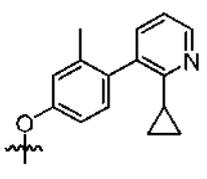
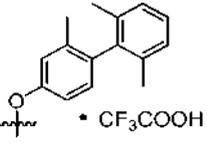
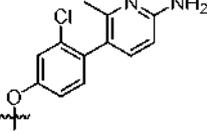
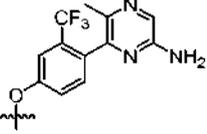
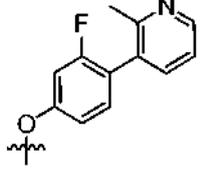
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
72		Ej. 71 ¹¹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 2,35 (s, 6H); 333,9
73		Procedimiento M4	1,997 min ⁵ ; 404
74		Procedimiento M4	1,997 min ⁵ ; 404
75		Ej. 1	2,32 min ⁹ ; 347,2
76		Ej. 20 ¹⁶ ; C49	8,72 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,11-7,16 (m, 2H), 6,91-6,94 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,37 (s a, 3H); 351,9
77		Ej. 5	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H), 6,94 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H); 318,1
78		Procedimiento M4	2,691 min ⁶ ; 429

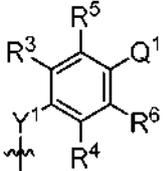
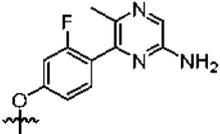
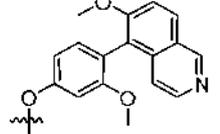
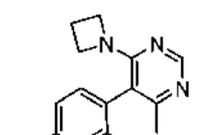
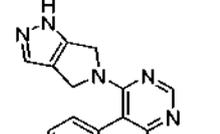
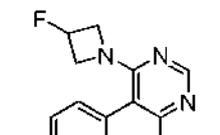
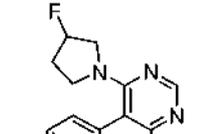
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
79		Ej. 1; C52	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,34 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,22 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H); 334,1
80		Ej. 6; C2¹⁷	9,17 (s, 1H), 8,09 (d <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 3H), 6,97 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); 425,0
81		Ej. 18 ¹⁸	8,61 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 2,98 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); 347,0
82	 (+)	Ej. 20; C2^{19,20}	9,19 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,65 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 343,4
83	 (-)	Ej. 20; C2^{19,20}	9,19 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,16 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); 343,4
84		Ej. 1 ²¹	8,08 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 5,29 (s a, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); 358,0
85		Ej. 20; C2, P4	9,06 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s a, 3H); 357,2

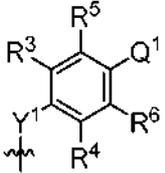
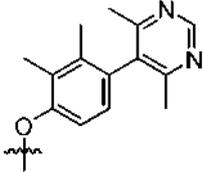
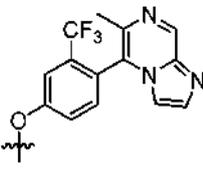
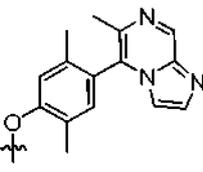
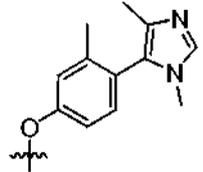
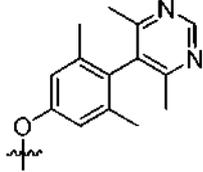
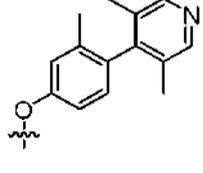
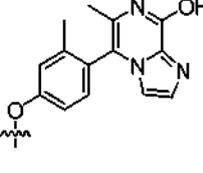
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
86		Ej. 16; C2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,94 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,33 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 332,2
87		Ej. 18 ¹⁸	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,18 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,9 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,10 (2 s, total 6H); 361,1
88		Ej. 20; C2 ²²	8,47 (dd, <i>J</i> =4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,18 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd a, <i>J</i> =8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> =7,6, 4,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,08-1,16 (m, 2H), 0,78-0,93 (m, 2H); 343
89		Ej. 6; C2	4,07 min ⁹ ; 330,2
90		Ej. 1 ⁷⁷	2,455 min ⁵ ; 352
91		Ej. 6; P5, C60	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 7,99 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,54 (ddc, <i>J</i> =8,4, 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,1 Hz, 1H), 5,02 (s a, 2H), 2,14 (s, 3H); 386,9
92		Ej. 1; C49	2,25 min ⁵ ; 321

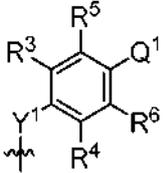
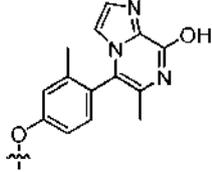
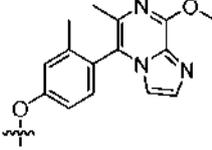
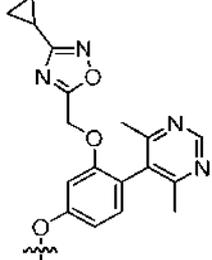
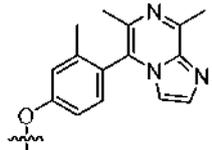
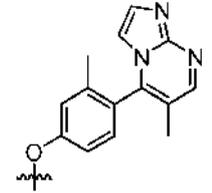
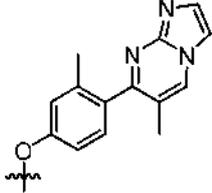
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
93		Ej. 1; C49	2,751 min ⁵ ; 337
94	 <p>• HCOOH</p>	Ej. 1; C10	2,423 min ⁵ ; 399
95	 <p>• HCOOH</p>	Procedimiento M6	2,463 min ⁵ ; 373
96	 <p>• CF₃COOH</p>	Procedimiento M6	2,286 min ⁵ ; 425
97	 <p>• HCOOH</p>	Procedimiento M6	2,464 min ⁵ ; 391
98	 <p>• CF₃COOH</p>	Procedimiento M6	2,522 min ⁵ ; 405

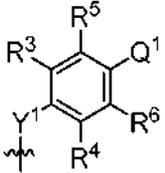
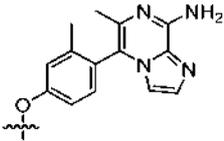
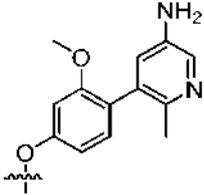
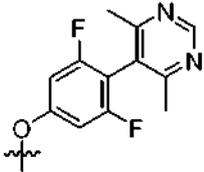
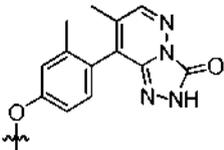
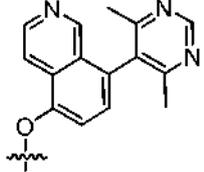
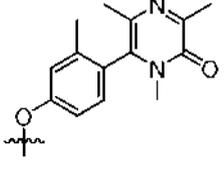
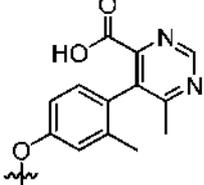
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
99		Ej. 1	8,98 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,23 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); 346,0
100		Ej. 2; Ej. 91	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 9,00 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,75 (ddc, <i>J</i> =8,4, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 7,60 (d a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,1 Hz, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H); 410,9
101		Ej. 5; P6	2,51 min ⁹ ; 371,2
102		Ej. 6; C2 ²³	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,30 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,19 (s a, 3H); 319,9
103		Ej. 5 ²⁴	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,8 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,95 (s a, 6H); 346,2
104		Ej. 6; C2	1,90 min ⁹ ; 331,1
105		Ej. 19 ²⁵	11,15 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,93-6,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); 372,8

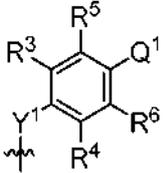
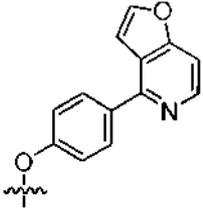
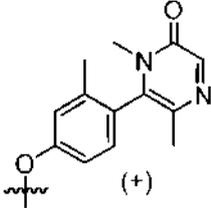
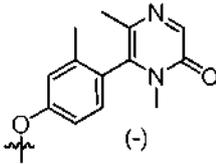
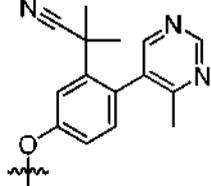
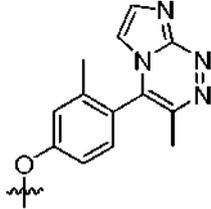
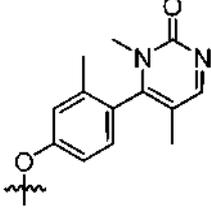
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
106		Ej. 19 ²⁶	11,28 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,92-6,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); 372,8
107		C4 ²⁷	8,08 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,08 (s a, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); 387,1
108		Ej. 72 ¹⁴	8,96 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H); 455,9
109		C4 ²⁸	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); 370,9
110		Ej. 1 ²⁹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,03 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H); 357,1
111		Ej. 1 ²⁹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H); 357,1

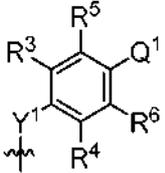
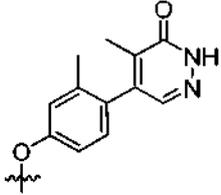
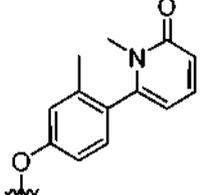
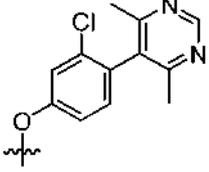
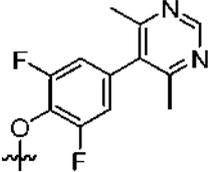
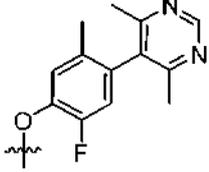
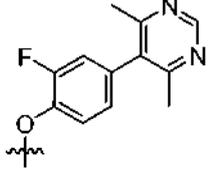
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
112		C4 ³⁰	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,99 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,02 (dd, J=2,3, 0,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s a, 3H); 371,9
113		Ej. 16; C10	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,97 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,36 (dd, J=6,0, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,96 (d a, J = 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); 348,1
114		Prep. P7; C63 ³¹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 8,95 (s, 1H), 8,06 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,00 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 6H); 354,0
115		Ej. 11 ³²	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=5,9, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,25 (d a, J = 2,6 Hz, 1H), 7,17 (dd a, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=2,2, 0,9 Hz 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); 374,0
116		Procedimiento M1; P14	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 7,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,17 (dd, J=2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H); 369,0
117		Ej. 5; P8 ³³	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,22 (dd a, J=8, 2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); 362,2
118		Ej. 82 ³⁴	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H), 6,75-6,78 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); 362,1

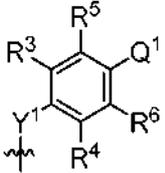
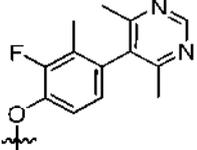
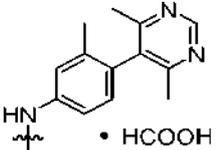
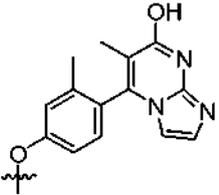
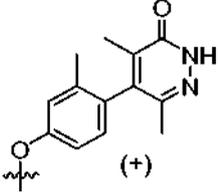
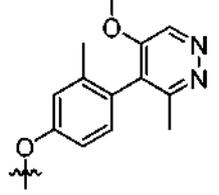
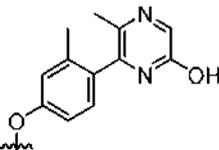
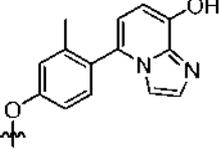
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
119		Ej. 6; C52	8,60 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 3H), 7,72 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,1 Hz, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H); 329,1
120	 (+)	Ej. 5; P8³⁵	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,29 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 2,06 (s, 3H); 348,1
121	 (-)	Ej. 5; P8³⁵	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,22 (dd a, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 2,06 (s, 3H); 348,1
122		Pie de nota 36	9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,66 (s, 3H); 371,1
123		Ej. 5; P9	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,18 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =0,9 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 7,42 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); 358,2
124		C24³⁷	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,91 (d <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 6,98 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); 348,1

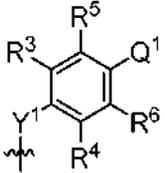
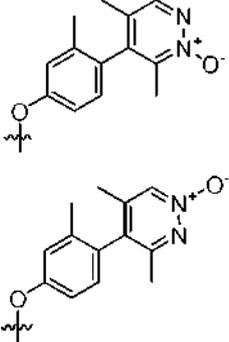
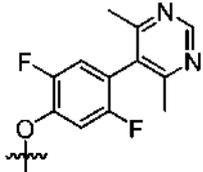
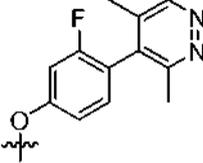
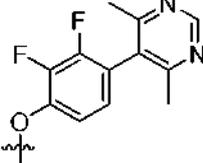
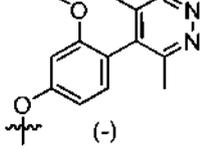
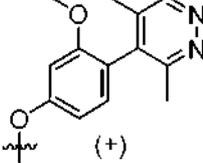
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
125		Ej. 1 ³⁸ ; C19	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,97 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,21 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,9 Hz, 1H), 2,18 (s a, 3H), 2,01 (s, 3H); 333,9
126		Ej. 16; C2	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> =9,1, 6,7 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,25 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd a, <i>J</i> =8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, <i>J</i> =9,1, 1,2 Hz, 1H), 6,13 (dd, <i>J</i> =6,8, 1,3 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 333,2
127		Procedimiento M1; P7	1,06 min ³⁹ ; 352,0
128		Procedimiento M1, Prep. P7	1,03 min ³⁹ ; 354,1
129		Procedimiento M1, Prep. P7 ⁴⁰	1,03 min ³⁹ ; 350,1
130		Procedimiento M1, Prep. P7	0,97 min ³⁹ ; 336,1

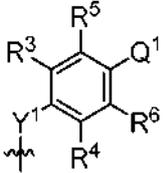
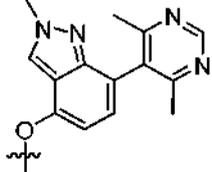
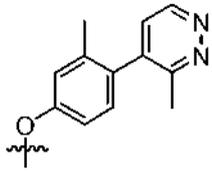
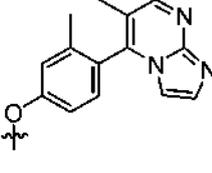
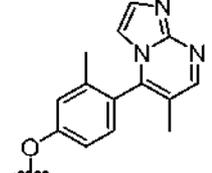
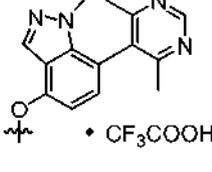
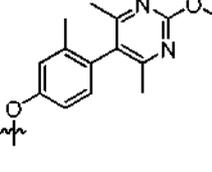
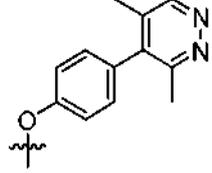
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
131		Procedimiento M1, Prep. P7	1,02 min ³⁹ ; 350,1
132		Ej. 17 ⁴¹	1,85 min ⁵ ; 331
133		Procedimiento M7 ⁴² ; Ej. 146	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,41 (d a, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d a, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,80 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 2,17 (s a, 3H), 1,91 (s, 3H); 373,2
134		Ej. 27 ⁴³ ; C2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,82 (s a, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,50 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,18 (dd a, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d a, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); 348,0
135		Ej. 12; C2 ⁴⁴	8,99 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,17 (dd a, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,04 (s a, 3H); 348,2
136		Ej. 5; C68 ⁴⁵	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =6, 1 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,22 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,15 (dd a, <i>J</i> =8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s a, 3H); 334,1
137		Ej. 146,38	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,01 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,02 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H); 357,8

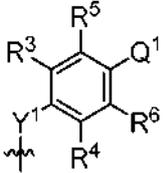
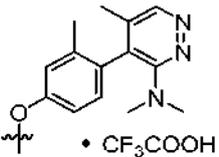
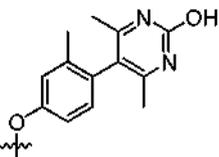
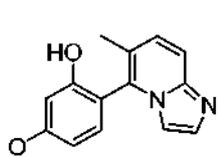
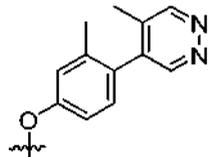
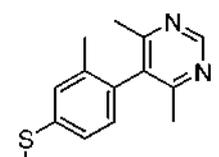
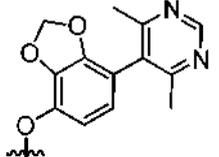
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
138		Ej. 12 ⁴⁷	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), aproximadamente una mezcla 1:1 de <i>N</i> -óxidos regioisoméricos; δ 8,35 y 8,51 (2 s, total 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 8,04 (s a, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), [7,07 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz) y 7,08 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz), total 1H], 2,08 y 2,10 (2 s, total 3H), 2,00 y 2,02 (2 s, total 3H), 1,94 (s, 3H); 348,2
139		Ej. 5 ⁴⁸	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =9,6, 6,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> =10,3, 6,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> =5,8, 0,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> =2,1, 0,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H); 354,1
140		Ej. 12; C49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> =8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> =10,8, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd a, <i>J</i> =8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 336,2
141		Ej. 5 ⁴⁹	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H); 354,1
142		Ej. 12; C10 ⁵⁰	8,95 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,91 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 348,2
143		Ej. 12; C10 ⁵⁰	8,96 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> =5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,91 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); 348,2

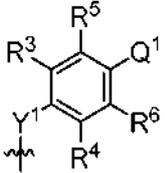
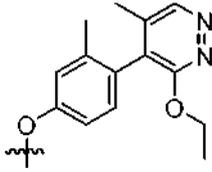
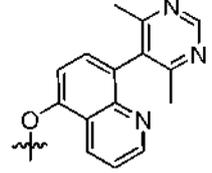
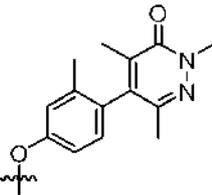
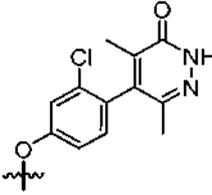
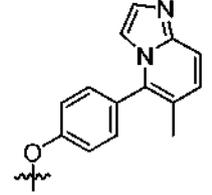
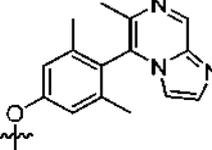
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
144		Procedimiento M1; P10	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,20 (s, 6H); 372,0
145		Ej. 12 ⁵¹	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,17 (dd a, <i>J</i> =8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); 318,1
146		Ej. 20; C2 ^{52,53,54}	Picos característicos: 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 357,1
147		Ej. 20; C2 ^{52, 53, 54}	Picos característicos: 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 357,0
148		Procedimiento M1; P11	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d a, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); 372,1
149		Ej. 152 ⁵⁵	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,05 (s, 3H); 361,9
150		Ej. 12; C52	8,99 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,93 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); 318,0

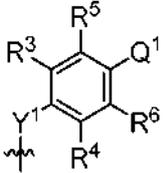
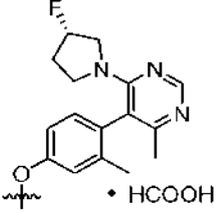
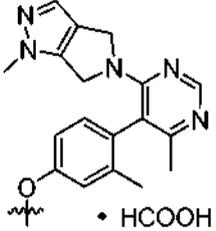
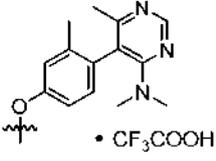
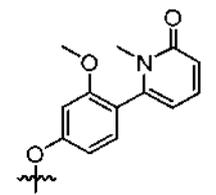
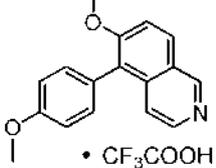
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
151		Ej. 11 ⁵⁶	2,80 min ¹² ; 361,2
152		Ej. 15 ⁷	8,06 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,22 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd a, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 7,10 (d, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> =8,0, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> =2, 1 Hz, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (s a, 3H); 347,9
153		Ej. 37 ¹¹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,97 (d a, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> =6,7, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H); CLEM <i>m/z</i> 356,1 (M -H).
154		Ej. 22 ⁵⁸ ; Ej. 11	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd a, <i>J</i> =8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); 318,0
155		Ej. 8; C63 ⁵⁹	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dd a, <i>J</i> =7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,96 (s, 3H); 348,0
156		Ej. 6; P13	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (AB cuadruplete, <i>J</i> _{AB} =8,6 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =58,5 Hz, 2H), 6,04 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 362,0

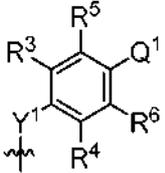
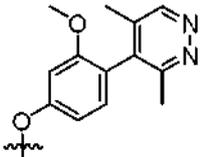
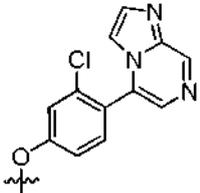
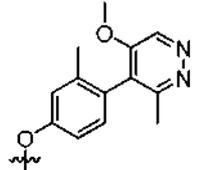
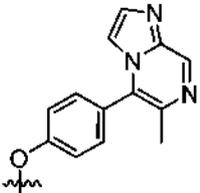
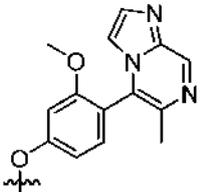
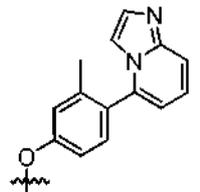
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
157		Ej. 11 ⁶⁰	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 4,53 (dc, <i>J</i> =10,8, 7,0 Hz, 1H), 4,43 (dc, <i>J</i> =10,8, 7,0 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,26 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 362,0
158		Ej. 10; C63 ⁶¹	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃), δ 9,04 (s, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> =4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> =8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,54 (AB cuadruplete, <i>J</i> _{AB} =7,8 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} =28,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> =8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 2,24 (s, 6H); 368,9
159		Ej. 134 ⁶²	8,06 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> =8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); 362,1
160		Ej. 27 ⁷⁷	8,08 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> =2,4, 1,0 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); 368,0
161		Ej. 6; C52, C55	8,09 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,57 (d a, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 4H), 7,29 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H); 342,1
162		Ej. 5, Prep. P6 ⁶³	2,53 min ⁹ ; 371,1

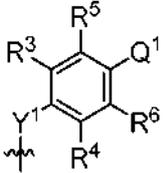
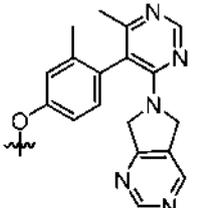
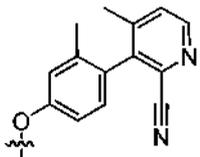
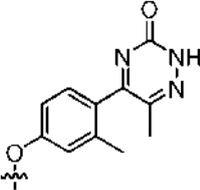
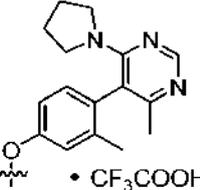
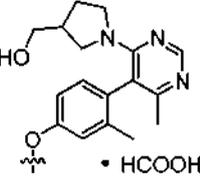
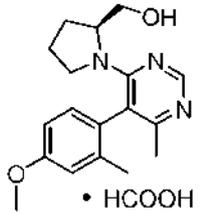
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
163		Procedimiento M6	2,511 min ⁵ ; 405
164		Procedimiento M6	2,382 min ⁵ ; 439
165		Procedimiento M6	2,413 min ⁵ ; 361
166		Ej. 16; C10 ⁶⁴	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> =9,0, 6,8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,11 (d a, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> =9,2, 0,9 Hz, 1H), 6,13 (dd, <i>J</i> =6,6, 1,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (s, 3H); 349,2
167		Procedimiento M6	2,552 min ⁵ ; 385
168		Ej. 8 ⁶⁵ ; C52	RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H); 369,0

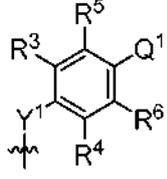
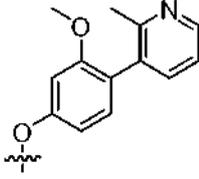
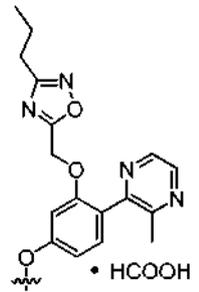
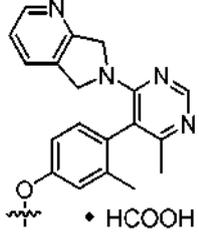
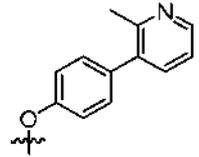
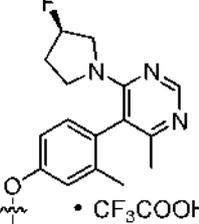
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
169		Ej. 12; C10	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,94 (s, 1H), 7,97 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=6,0, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); 348,0
170		Ej. 6 ⁷⁷	2,554 min ⁶⁵ ; 363
171		Ej. 12; C2⁶⁶	8,99 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); 348,2
172		Ej. 6; C45, C52	2,00 min ⁶⁷ ; 343,1
173		Ej. 6; C45, C10	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,33 (s a, 1H), 8,10 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,72 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,33 (dd, J=5,7, 0,9 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, J=2,1, 0,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); 373,0
174		Ej. 16; C2	8,03 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,63 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,16-7,27 (m, 5 H), 6,92 (dd, J=2,1, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=6,8, 1,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H); 342,1

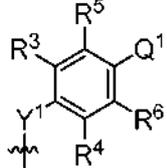
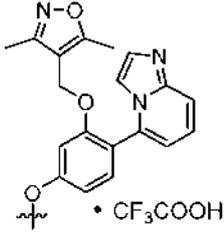
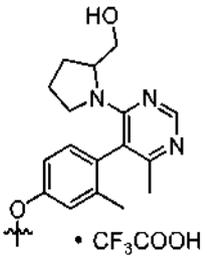
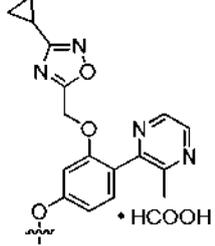
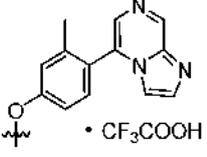
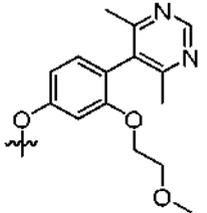
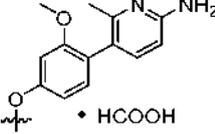
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
175	 <p>• HCOOH</p>	Procedimiento M6	2,525 min ⁶ ; 437
176		Ej. 6; C2 ⁶⁸	3,26 min ⁹ ; 342,1
177		Ej. 5; C67 ⁶⁹	8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,85 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); 335,3
178	 <p>• CF₃COOH</p>	Procedimiento M6	2,586 min ⁵ ; 387
179	 <p>• HCOOH</p>	Procedimiento M6	2,521 min ⁶ ; 417
180	 <p>• HCOOH</p>	Procedimiento M6	2,388 min ⁵ ; 417

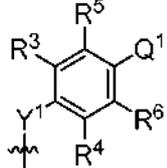
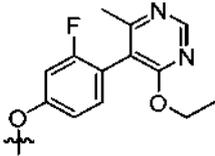
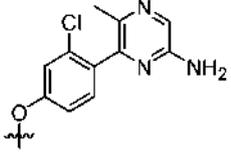
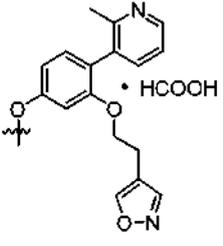
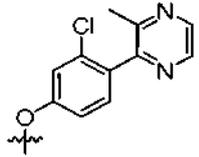
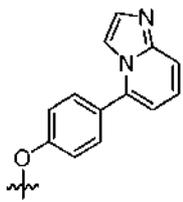
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
181		Ej. 6; C10	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,71 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> =6,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); 333,2
182		Procedimiento M2	3,271 min ⁶ ; 444
183		Procedimiento M6	2,422 min ⁵ ; 436
184		Ej. 1; C52	2,174 min ⁵ ; 303
185		Procedimiento M6	2,519 min ⁵ ; 405

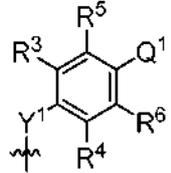
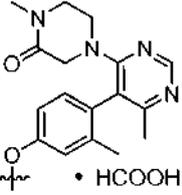
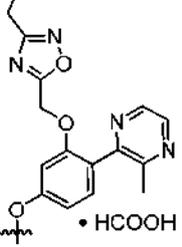
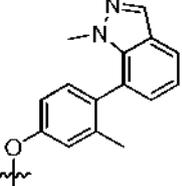
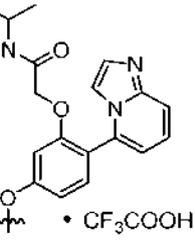
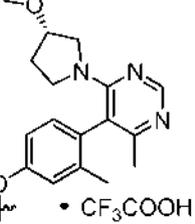
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
186	 • CF ₃ COOH	Procedimiento M2	2,448 min ⁵ ; 453
187	 • CF ₃ COOH	Procedimiento M6	2,393 min ⁵ ; 417
188	 • HCOOH	Procedimiento M2	3,175 min ⁶ ; 442
189	 • CF ₃ COOH	Ej. 6; C2	2,45 min ⁹ ; 343,2
190		Ej. 72 ⁷⁰	9,12 (s, 1H), 8,07 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 6,93 (s a, 1H), 4,07-4,13 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,60 (s, 6H); 392,0
191	 • HCOOH	Ej. 1; C10	2,569 min ⁶ ; 348

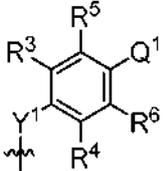
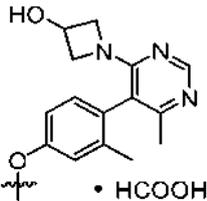
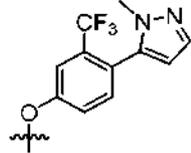
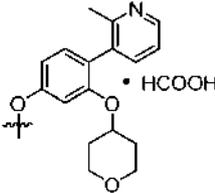
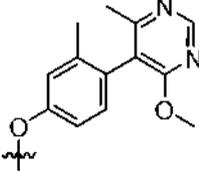
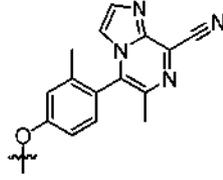
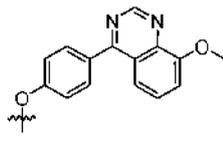
(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
192		Ej. 20; C49 ⁷¹	8,68 (s 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,91 (d a, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 4,37-4,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 366,1
193		Ej. 1 ⁷⁷	2,634 min ⁵ ; 353
194		Procedimiento M4	2,646 min ⁶
195		Procedimiento M2	2,685 min ⁷² ; 402
196		Ej. 1 ⁷⁷	2,911 min ⁵ ; 338
197		Ej. 8; C52	8,07 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 3H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,42 (d a, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,97 (dd, <i>J</i> =2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> =6,9, 1,1 Hz, 1H); 328,0

(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
198		Procedimiento M6	2,452 min ⁶ ; 430
199		Procedimiento M2	3,121 min ⁶ ; 430
200		Ej. 6; C1	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> =6,6, 2,7 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); 356,1
201		Procedimiento M2	2,523 min ⁶ ; 443
202		Procedimiento M6	2,721 min ⁷² ; 417

(continuación)

Ejemplo n.º		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
203	 • HCOOH	Procedimiento M6	2,427 min ⁶ ; 389
204		Ej. 20 ⁷³	8,05 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,31 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 6,31-6,33 (m, 1H), 3,70 (s, 3H); 360,3
205	 • HCOOH	Procedimiento M4	2,616 min ⁶ ; 403
206		Ej. 24 ⁷⁴	8,71 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,9, 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d a, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, mitad del patrón ABX, <i>J</i> =8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, mitad del patrón AB, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s a, 3H); 348,4
207		Ej. 27 ⁵ ; C4	8,09 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 5H), 6,97 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 381,9
208		Ej. 18, etapa 1; C52	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,87-7,93 (m, 3H), 7,81 (dd, <i>J</i> =8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 6,98 (dd, <i>J</i> =2,2, 0,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); 370,1

1. Condiciones de HPLC. Columna: Welch XB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo.

2. Condiciones de HPLC. Columna: Welch XB-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo.

3. El Ejemplo 16 se *N*-formiló para proporcionar *N*-[5-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)fenil]formamida calentándose en formiato de metilo en presencia de hidruro sódico y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). La reducción con complejo de borano-dimetilsulfuro proporcionó el Ejemplo 38.

4. En este caso, se usó 4-amino-3-clorofenol como material de partida, y el fenol se llevó a cabo mediante la construcción de imidazo[4,5-c]piridina sin protección.
5. Condiciones de HPLC. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 100 % durante 4,0 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
6. Condiciones de HPLC. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo; Gradiente: 1 % a 5 % de B durante 0,6 minutos, después B del 5 % al 100 % durante 3,4 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
7. Este ejemplo se preparó a través de la aminación reductora del Ejemplo **16** con 1-metil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído.
8. El socio de acoplamiento 3-bromo-4-metilpiridin-2-carbonitrilo puede prepararse a partir de 3-bromo-4-metilpiridina por generación del *N*-óxido de piridina mediante reacción con peróxido de hidrógeno, seguido de cianación de acuerdo con el procedimiento de T. Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 565-571.
9. Condiciones de HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % de B durante 4,0 minutos, lineal; Caudal: 2 ml/minuto.
10. El Ejemplo **17** se *N*-metiló usando hidruro sódico y yoduro de metilo.
11. La etapa final en la síntesis fue la escisión del éter metílico usando tribromuro de boro.
12. Condiciones de HPLC. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); 5,0 % a 95 % de B durante 4,0 minutos, lineal; Caudal: 2 ml/minuto.
13. En este caso, el acoplamiento de Suzuki se realizó usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato potásico o carbonato sódico.
14. El material de partida se alquiló usando 5-(clorometil)-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol y carbonato de cesio.
15. 1-Bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno se usó como material de partida.
16. 5-Bromo-4-metoxi-6-metilpirimidina se preparó por reacción de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina con metóxido sódico.
17. La 5-bromo-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]pirazina requerida se preparó a través de la reacción de **C60** con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona.
18. El Ejemplo **18** se trató con la amina apropiada.
19. El 5-bromo-6-metilpirimidin-4-carbonitrilo requerido se preparó a través de la reacción de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina con cianuro de tetra-*n*-butilamonio.
20. El producto se separó en sus componentes atropenantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/propanol 3:1). El compuesto que eluyó en primer lugar fue el Ejemplo **83** y el atropenantiómero que eluyó en segundo lugar fue el Ejemplo **82**.
21. El 2-amino-5-bromo-6-metilpirimidin-4-carbonitrilo requerido puede prepararse a través de la reacción de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina con cianuro de tetraetilamonio y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano en una mezcla de acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida.
22. La 3-bromo-2-ciclopropilpiridina requerida se preparó a través de la reacción de 2,3-dibromopiridina con ácido ciclopropilborónico a 100 °C en presencia de acetato de paladio (II), triciclohexilfosfina y fosfato potásico.
23. El 5-bromo-1,4-dimetil-1*H*-imidazol requerido puede prepararse a través de la metilación de 5-bromo-4-metil-1*H*-imidazol usando hidruro sódico y yoduro de metilo.
24. La reacción de Suzuki del ácido (4-metoxi-2,6-dimetilfenil)borónico con 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina, mediada por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y dicitlohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano, seguido de la escisión del éter metílico, proporcionó el fenol requerido.
25. Obtenido a partir de la separación cromatográfica de fluidos supercríticos del Ejemplo **19** [Columna: Chiralcel AS, 20 µm; Fase móvil, 7:3, dióxido de carbono/(metanol que contenía dietilamina al 0,2 %)]. Este Ejemplo fue el atropenantiómero que eluyó en segundo lugar a partir de la columna.
26. Este fue el atropenantiómero que eluyó en primer lugar a partir de la separación descrita en el pie de nota 25.
27. El compuesto **C4** se calentó con cloroacetaldehído acuoso a reflujo durante 2 horas, proporcionando 8-bromo-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina. La reacción de este intermedio con metóxido sódico en metanol proporcionó el Ejemplo **107**.
28. El intermedio 8-bromo del pie de nota 27 se sometió a reacción con trimetilboroxina en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y carbonato potásico para proporcionar el Ejemplo **109**.
29. La reacción de cloroacetaldehído con 2-amino-5-metilpirimidin-4-ol proporcionó una mezcla de 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ol y 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-ol, que se sometió a reacción con oxocloruro de fósforo, proporcionando una mezcla de 5-cloro-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina y 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina. La reacción de esta mezcla con **C2** produjo una mezcla separable de los Ejemplos **110** y **111**. Las estructuras de estos dos compuestos se asignaron posteriormente usando estudios NOE llevados a cabo en los intermedios separados 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ol y 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-7-ol.
30. El intermedio 8-bromo del pie de nota 27 se sometió a reacción con carbamato de *tert*-butilo en presencia de acetato de paladio (II), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) y carbonato de cesio, a 120 °C durante 2 horas, para proporcionar el Ejemplo **112**.
31. La 4-(4-bromo-3,5-difluorofenoxi)furo[3,2-*c*]piridina requerida se preparó a partir de 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina y 4-bromo-3,5-difluorofenol, usando el procedimiento general del Ejemplo 17, etapa 3.
32. El Ejemplo **11** se hizo reaccionar con hidrazina. La 4-[4-(3-hidrazinil-5-metilpiridazin-4-il)-3-

metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina resultante se cicló con 1,1'-carbonildiimidazol para proporcionar el producto.

33. El Ejemplo **117** se aisló como un producto secundario durante la síntesis de los Ejemplos **120** y **121**, obtenido a partir de un contaminante sobremetilado en **P8**.

34. La versión racémica del Ejemplo **82** se hidrolizó con hidróxido sódico acuoso en etanol para proporcionar el producto.

35. El producto racémico se separó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 3:1). El Ejemplo **121** eluyó en primer lugar, seguido del Ejemplo **120**.

36. (2-Cloro-5-metoxifenil)acetonitrilo (véase C. Pierre y O. Baudoin, Org. Lett. 2011, 13, 1816-1819) puede dimetilarse usando hidruro sódico y yoduro de metilo para proporcionar 2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-metilpropanonitrilo. La reacción de Suzuki con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina fue seguida de la escisión del éter metílico con la sal sódica de etanolol, que proporcionó el 2-[5-hidroxi-2-(4-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-metilpropanonitrilo requerido. La reacción con 4-clorofuro[3,2-c]piridina fue mediada por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), triciclohexilfosfina y carbonato de cesio.

37. El compuesto **C24** se hizo reaccionar con 1-metilurea y ácido *p*-toluenosulfónico para proporcionar el producto.

38. El grupo protector se retiró en la etapa final, con una solución de hidrógeno cloruro en metanol.

39. Condiciones de HPLC: Columna: Acquity HSS T3, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5,0 % al 98 % durante 1,6 minutos; Caudal: 1,3 ml/minuto.

40. La reacción de 1-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno con *N*-bromosuccinimida proporcionó el 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-metilbenceno requerido.

41. En este caso, la reducción del grupo nitro a la anilina se consiguió mediante la hidrogenación con Pd/C en una mezcla 1:1 de etanol y metanol. La reacción de acoplamiento final empleó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) como la fuente de paladio.

42. La mezcla de metabolito en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 2-propanol al 10 % en tolueno), después de someterse a separación HPLC (Columna: Kromasil C18, 10 µm; Eluyente: metanol/agua 3:2). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto.

43. El producto racémico se separó en atropenantiómeros por HPLC (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 µm; Gradiente: 5 % al 95 % de etanol en heptano). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar es el compuesto de este Ejemplo.

44. El compuesto **C2** se acopló con 4-cloro-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona, que se preparó de acuerdo con B. Dyck y col., J. Med. Chem. 2006, 49, 3753-3756, en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y carbonato de cesio. La 4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona resultante se convirtió en el producto usando los procedimientos de los Ejemplos 10, 11 y 12. El producto racémico se separó en sus componentes atropenantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 3:1). El Ejemplo **135** fue el atropenantiómero que eluyó en primer lugar.

45. La escisión del éter metílico de **C68** con tribromuro de boro dio el 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2-ol requerido.

46. La reacción de 2-amino-6-bromopiridin-3-ol con cloroacetaldehído, seguido de protección con bencil clorometil éter, proporcionó la 8-[(benciloxi)metoxi]-5-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina requerida.

47. El Ejemplo **12** se hizo reaccionar con peróxido de hidrógeno y anhídrido maleico para proporcionar aproximadamente una mezcla 1:1 de 4-[4-(3,5-dimetil-2-oxidopiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina y 4-[4-(3,5-dimetil-1-oxidopiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina.

48. El 4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-2,5-difluorofenol se preparó a partir de ácido (2,5-difluoro-4-metoxifenil)borónico y 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina usando el procedimiento general del Ejemplo 6, seguido de la escisión de éter metílico.

49. 5-Bromo-4,6-dimetilpirimidina se hizo reaccionar con ácido (2,3-difluoro-4-metoxifenil)borónico de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **1** en el Ejemplo 1. La 5-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-4,6-dimetilpirimidina resultante se desprotegió con tribromuro de boro para producir el 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3-difluorofenol requerido.

50. El producto racémico se separó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 4:1). El Ejemplo **143** eluyó en primer lugar, seguido de Ejemplo **142**.

51. El material de partida 4-bromo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona se preparó de acuerdo con C. Acio y col., Sol. Int. PCT (2010) WO 2010131147 A1 20101118.

52. 2-Amino-5-metilpirimidin-4-ol se hizo reaccionar con cloroacetaldehído para proporcionar 6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-ol; este se cloró con oxiclورو de fósforo para proporcionar la 5-cloro-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina requerida.

53. La separación quiral se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/etanol 65:35).

54. En análisis Chiralpak AD-H [5 µm, cromatografía de fluidos supercríticos; Gradiente: 5 % a 40 % (etanol que contenía dietilamina al 0,05 %) en dióxido de carbono], El Ejemplo **147** eluyó en primer lugar, seguido de Ejemplo **146**.

55. La reacción del Ejemplo **152** con oxiclورو de fósforo, seguido de desplazamiento con metóxido sódico en

metanol, proporcionó este Ejemplo.

56. El Ejemplo **11** se hizo reaccionar con dimetilamina y carbonato sódico para proporcionar el producto.

57. 5-Bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-ol se protegió como su triisopropilsilil éter y se usó en la reacción de Suzuki.

58. En este caso, se usó fosfato potásico y el catalizador para la reacción con ácido metilborónico fue bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0). El Ejemplo **154** resultó de la decloración del Ejemplo **11**.

59. El catalizador empleado para la reacción de Suzuki fue el mismo como el que se usó durante la síntesis del Ejemplo 10, etapa 3.

60. El producto se sintetizó a través de la reacción del Ejemplo **11** con etóxido sódico en etanol.

61. La reacción de Suzuki se llevó a cabo usando las condiciones del Ejemplo 10. El socio de acoplamiento 8-cloro-5-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)quinolina se sintetizó de la siguiente manera: La reacción de Skraup de 2-cloro-5-metoxianilina con propano-1,2,3-triol proporcionó 8-cloro-5-metoxiquinolina, que se desmetiló con ácido bromhídrico acuoso. Después, se hizo reaccionar el 8-cloroquinolin-5-ol resultante con 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina usando carbonato de cesio en dimetilsulfóxido.

62. El Ejemplo **134** se hizo reaccionar con bromuro de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica y yoduro de metilo para proporcionar el producto.

63. En este caso, la primera etapa se realizó usando [2'-(azanidil-κN)bifenil-2-il-κC₂](cloro){diciclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]-λ⁵-fosfanil}paladio como catalizador.

64. 6-Bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona se usó como el socio de acoplamiento.

65. La 5-bromo-6-metoxiisquinolina requerida puede prepararse de acuerdo con P. Chen y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1345-1348.

66. En este caso, **C17** se hizo reaccionar con metóxido sódico, para proporcionar 4-cloro-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona, antes de la reacción de Suzuki.

67. Condiciones de HPLC. Columna: Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5,0 % al 95 % durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.

68. El 3-bromo-4-metilpiridin-2-carbonitrilo requerido puede prepararse a partir del N-óxido de 3-bromo-4-metilpiridina a través del procedimiento de B. Elman, Tetrahedron 1985, 41,4941-4948.

69. La ciclación de **C67** con hidrazinacarboxamida, seguido de la escisión del éter metílico mediada con tribromuro de boro, proporcionó 5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-6-metil-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ona.

70. El Ejemplo **72** se hizo reaccionar con 2-bromoetil metil éter y carbonato de cesio.

71. La 5-bromo-4-etoxi-6-metilpirimidina requerida se preparó a partir de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina a través del tratamiento con etóxido sódico en etanol.

72. Condiciones de HPLC. Columna: XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 5 % al 100 % durante 3,4 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.

73. 4-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]furo[3,2-*c*]piridina se hizo reaccionar con ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico.

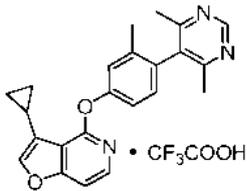
74. En este caso, la reacción final se realizó en metanol.

75. El compuesto **C4** se convirtió en 8-bromo-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina a través de la reacción con cloroacetaldehído. La reacción posterior con cianuro potásico y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6) proporcionó el producto.

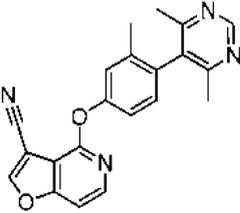
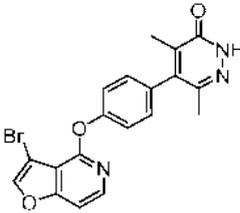
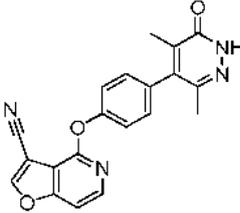
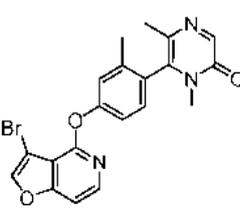
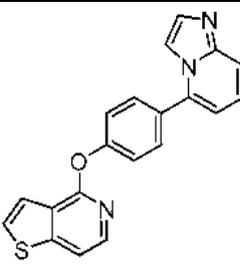
76. El Ejemplo **16** se convirtió en el producto por reacción con ácido etoxiacético y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (DMC) en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina.

77. El intermedio 4-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]furo[3,2-*c*]piridina se sintetizó usando el procedimiento del Ejemplo 1, pero empleando 4-bromo-3-clorofenol en lugar de 4-bromo-3-metilfenol.

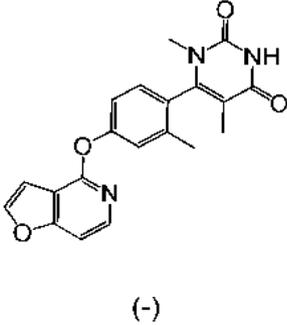
Tabla 2. Ejemplos 209 - 214

Ejemplo n.º.	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
209		C40 ¹	3,39 min ² ; 372,0

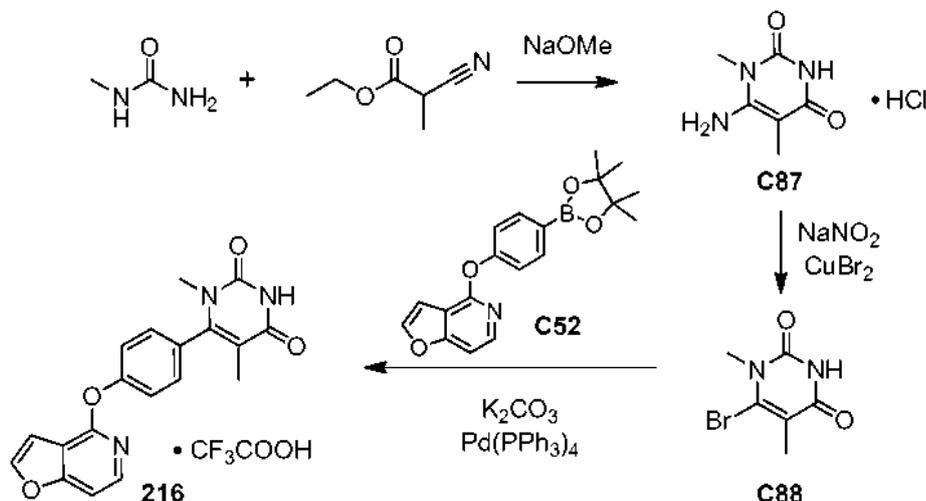
(continuación)

Ejemplo n.º.	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
210		Ej. 5 ³ ; C39 , C38	2,75 min ² ; 357,1
211		Ej. 5 ⁴ ; C39 ⁵	2,97 min ² ; 412,0, 414,0
212		Ej. 211 ⁶	8,22 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); 359,0
213		Ej. 5; C39 ⁷	8,21 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,19 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); 426,0, 428,0
214		Ej. 5 ⁸	2,15 min ⁹ ; 344,1

(continuación)

Ejemplo n.º.	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H) (a menos que se indique otra cosa)
215	 <p style="text-align: center;">(-)</p>	Procedimiento M7 ¹⁰ ; Ej. 124 ¹¹	14,04 min ¹² ; 8,31 (s a, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> =5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,15 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> =2,3, 1,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,69 (s, 3H)

- El compuesto **C40** se sometió a una reacción de Suzuki con ácido con ciclopropilborónico usando las condiciones descritas en el pie de nota 22, Tabla 1.
- Condiciones de HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % de B durante 4,0 minutos, lineal; Caudal: 2 ml/minuto.
- El reemplazo del bromuro por un grupo ciano se llevó a cabo como la etapa final, usando cianuro de cobre (I) en *N,N*-dimetilformamida.
- El grupo protector se retiró en la etapa final, con una solución de hidrógeno cloruro en metanol.
- La 5-(4-hidroxifenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona requerida se preparó de la siguiente manera: ácido (4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)borónico y trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (**C48**) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 27 para proporcionar 4-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,5-dimetilfuran-2(5*H*)-ona. El grupo protector sililo se retiró con fluoruro de tetrabutilamonio y se reemplazó con un grupo protector bencilo, produciendo 4-[4-(benciloxi)fenil]-3,5-dimetilfuran-2(5*H*)-ona. Esta se sometió a reacción con oxígeno, seguido de hidrazina, como se describe en el Ejemplo 27, para proporcionar 5-[4-(benciloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona. La protección de nitrógeno con 3,4-dihidro-2*H*-pirano como en el Ejemplo 10, seguido de hidrogenólisis del grupo bencilo, proporcionó el fenol requerido.
- Antes de la retirada ácida del grupo protector de tetrahidropirano en el Ejemplo 211, el bromo se reemplazó por un grupo ciano usando cianuro de cobre (I) en *N,N*-dimetilformamida. La retirada del grupo protector proporcionó el Ejemplo **212**.
- La 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona requerida se preparó de la siguiente manera: La reacción de Suzuki entre ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico y 2-bromo-3-metilpirazina proporcionó 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpirazina. Después de la formación del N-óxido y el reordenamiento con anhídrido acético (véase A. Ohta y col., J. Het. Chem. 1985, 19, 465-473), el 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2-ol resultante se *N*-metiló y después se desprotegió con tribromuro de boro.
- 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)fenol se preparó a partir de ácido (4-hidroxifenil)borónico y 5-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina, usando el procedimiento del Ejemplo 6.
- Condiciones de HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); 15,0 % a 95 % de B, lineal, durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.
- En este caso, la incubación se realizó durante 2,25 horas en lugar de 24-96 horas.
- El Ejemplo **124** se separó en sus componentes atropenantiómeros a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiralpak AD-H, 5 μm; Eluyente: dióxido de carbono/propanol 7:3). El enantiómero que eluyó en segundo lugar [(-)-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona] se usó en la biotransformación. El producto de biotransformación bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 70 % en heptano).
- Condiciones de la cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Phenomenex Cellulose-4, 4,6 x 250 mm, 5 μm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 55:45; Caudal 2,5 ml/minuto.

Ejemplo 2166-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, sal trifluoroacetato (**216**)**Etapas 1. Síntesis de 6-amino-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, sal clorhidrato (C87).**

- 5 Se disolvieron 1-metilurea (98 %, 8,26 g, 109 mmol) y 2-cianopropanoato de etilo (95 %, 13,2 ml, 99,6 mmol) en metanol (75 ml) y se trataron con metóxido sódico (solución al 25 por ciento en peso en metanol, 27 ml, 120 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del metanol. El disolvente se intercambió posteriormente por adición repetida de acetonitrilo (3 x 50 ml) seguido de concentración al vacío. El sólido resultante se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y agua (100 ml), y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 M hasta que el pH alcanzó aproximadamente 2. Durante esta acidificación, se formó un precipitado de color blanco. Después de la mezcla se hubiese agitado durante una hora, el sólido se recogió por filtración y se lavó con terc-butil metil éter, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,2 g, 79,3 mmol, 80 %. CLEM m/z 156,3 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Etapas 2. Síntesis de 6-bromo-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C88).

- Una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (60 ml) se añadió a una mezcla de 6-amino-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, sal clorhidrato (C87) (5,00 g, 26,1 mmol), nitrito sódico (98 %, 2,76 g, 39,2 mmol) y bromuro de cobre (II) (99 %, 11,8 g, 52,3 mmol) {Precaución: se observó burbujeo y ligera exotermia}, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la dilución con ácido sulfúrico acuoso (1 N, 100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se formó un precipitado; este se aisló por filtración y se lavó con agua y con acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de un sólido (3,65 g). El filtrado se concentró al vacío a aproximadamente el 25 % de su volumen original, durante el que se observó más precipitado. La filtración y el lavado de este sólido con agua y acetato de etilo proporcionó producto adicional (0,60 g). Rendimiento total: 4,25 g, 19,4 mmol, 74 %. CLEM m/z 219,0, 221,0 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, sal trifluoroacetato (216).

- Se combinaron 6-bromo-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C88) (78,0 mg, 0,356 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenoxi]furo[3,2-c]piridina (C52) (60,0 mg, 0,178 mmol), carbonato potásico (99 %, 74,5 mg, 0,534 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (99 %, 10,5 mg, 0,0090 mmol) en etanol (5 ml) y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se hizo ligeramente ácida mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 75 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) seguido de HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A:

- ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20 % al 100 % de B) dio como resultado el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 20 mg, 0,057 mmol, 32 %. CLEM m/z 350,0 [M+H]. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,51 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 7,42 (cuadruplete AB a, J_{ab}=8,8 Hz, Δ_vAB=16,7 Hz, 4H), 7,08 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

40

Ejemplo AA: Ensayo de unión al receptor D1 humano y datos

La afinidad de los compuestos descritos en el presente documento se determinó mediante ensayos de competición similares a los descritos en Ryman-Rasmussen y col., "Differential activation of adenylate cyclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 (2005). Este ensayo de unión de radioligando usó [³H]-SCH23390, un radioligando de D1, para evaluar la capacidad de un compuesto experimental para competir con el radioligando cuando se une a un receptor de D1.

Los ensayos de unión a D1 se realizaron con líneas celulares humanas LTK que expresan en exceso. Para determinar los parámetros básicos de ensayo, se determinaron las concentraciones de ligando a partir de los estudios de saturación de la unión para los que se encontró que la K_d de [³H]-SCH23390 era 1,3 nM. A partir de los estudios de las curvas de concentración, se determinó que la cantidad óptima de tejido era 1,75 mg/ml por placa de 96 pocillos usando 0,5 nM de [³H]-SCH23390. Las concentraciones de ligando y de tejido se usaron en estudios de evolución temporal para determinar la linealidad y las condiciones de equilibrio de la unión. La unión se realizó en el equilibrio con la cantidad especificada de tejido durante 30 minutos a 37 °C. A partir de estos parámetros, se determinaron los valores de K_i homogeneizando la cantidad especificada de tejido de cada especie en Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) que contenía MgCl₂ 2,0 mM usando un Polytron y centrifugación en una centrífuga a 40.000 x g durante 10 minutos. El aglomerado se volvió a suspender en tampón de ensayo (Tris 50 mM (pH 7,4 a TA) que contenía MgSO₄ 4 mM y EDTA 0,5 mM). Las incubaciones se iniciaron mediante la adición de 200 µl de tejido a placas de 96 pocillos que contenían fármacos experimentales (2,5 µl) y [³H]-SCH23390 0,5 nM (50 µl) en un volumen final de 250 µl. La unión no específica se determinó mediante unión del radioligando en la presencia de una concentración de saturación' de (+)-Butaclamol (10 µM), un antagonista de D1. Después de un periodo de incubación de 30 minutos a 37 °C, las muestras de ensayo se filtraron rápidamente a través de placas de filtro Unifilter-96 GF/B prerrevestidas con PEI y se enjuagaron con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C). Los niveles de [³H]-SCH23390 unido a membrana se determinaron mediante recuento por centelleo en medio líquido sobre las placas de filtro en Ecolume. El valor de CI₅₀ (concentración a la que se produce el 50 % de la inhibición de la unión específica) se calculó mediante regresión lineal de los datos de concentración-respuesta en Microsoft Excel. Los valores de K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff.

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{K_d}\right)}$$

donde [L] = concentración de radioligando libre y K_d = constante de disociación del radioligando del receptor D1 (1,3 nM para [³H]-SCH23390).

Ejemplo BB: Ensayo de HTRF del AMPc de D1 y datos

El ensayo HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en tiempo) del AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) de D1 usado y descrito en el presente documento es un inmunoensayo competitivo entre el AMPc natural producido por las células y el AMPc marcado con XL-665. Este ensayo se utilizó para determinar la capacidad de un compuesto experimental para agonizar (incluido agonizar parcialmente) D1. Un Mab dirigido contra AMPc marcado con Cryptrate visualiza el trazador. La señal máxima se consigue si las muestras no contienen AMPc libre debido a la proximidad de las entidades donante (EU-cryptate) y aceptora (XL665). La señal, por lo tanto, es inversamente proporcional a la concentración de AMPc en la muestra. Una medición resuelta en tiempo y ratiométrica (em 665 nm/em 620 nm) minimiza la interferencia con el medio. Los ensayos HTRF del AMPc están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Cisbio Bioassays, grupo IBA.

Materiales y procedimientos

Materiales: El kit cAMP Dynamic se obtuvo de Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Se usó Multidrop Combi (Thermo Scientific) para las adiciones de ensayo. El lector Envision (PerkinElmer) se usó para leer la HTRF.

Cultivo celular: Se construyó una línea celular estable HEK293T/hD1#1 internamente (Pfizer Ann Arbor). Las células se hicieron crecer como células adherentes en matraces NuncT₅₀₀ con medio DMEM alto en glucosa (Invitrogen 11995-065), suero de feto bovino al 10 % dializado (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) y genenticina 500 µg/ml (Invitrogen 10131-035) a 37 °C y 5 % de CO₂. A la 72 o 96 horas después del crecimiento, las células se lavaron con DPBS y se añadió Tripsina-EDTA al 0,25 % para despegar las células. A continuación se añadió medio, y las células se centrifugaron y se eliminó el medio. Los aglomerados celulares se volvieron a suspender en Cell Culture Freezing Medium (Invitrogen 12648-056) a una densidad de 4e7 células/ml. Alícuotas de un ml de las células se prepararon en crioviales y se congelaron a -80 °C para uso futuro en el ensayo HTRF de D1.

Procedimiento del ensayo de HTRF del AMPc de D1: Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se volvieron a suspender en 50 ml de medio caliente, y se dejaron sedimentar durante 5 min antes de centrifugar (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se eliminó, y el aglomerado celular se volvió a suspender en PBS/IBMX 0,5

5 μM generando 2×10^5 células/ml. Usando un Multidrop Combi, $5 \mu\text{l}$ de células/pocillo se añadieron a la placa de ensayo (Greiner 784085) que ya contenía $5 \mu\text{l}$ de un compuesto experimental. También se incluyeron controles de compuesto [dopamina $5 \mu\text{M}$ (final) y DMSO al 0,5 % DMSO (final)] en cada placa de ensayo para análisis de datos. Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se prepararon soluciones de trabajo de AMPc-D2 y anti-AMPc-cryptate según las instrucciones de Cisbio. Usando Multidrop, $5 \mu\text{l}$ de la solución de trabajo AMPc-D2 se añadieron a la placa de ensayo que contenía el compuesto experimental y las células. Usando Multidrop, $5 \mu\text{l}$ de las soluciones de trabajo de anti-AMPc-cryptate se añadieron a la placa de ensayo que contenía el compuesto experimental, células y AMPc-D2. La placa de ensayo se cultivó durante 1 h a temperatura ambiente. La placa de ensayo se leyó en un lector de placas Envision usando la configuración recomendada por Cisbio. Se generó una curva de calibración de AMPc usando la solución madre de AMPc proporcionada en el kit Cisbio.

15 *Análisis de los datos:* El análisis de los datos se llevó a cabo con un programa informático. Los efectos porcentuales se calcularon a partir de los controles de los compuestos. Se determinó la proporción de CE_{50} usando los datos de proporciones brutos procedentes del lector Envision. La curva de calibración de AMPc se usó en un programa de análisis para determinar las concentraciones de AMPc a partir de los datos brutos. La CE_{50} del AMPc se determinó usando los datos de AMPc calculados.

Tabla 3. Datos biológicos de los Ejemplos 1 - 216

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μM); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
1	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	27,3 ^a	0,135 ^b	0,129 ^a
2	5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8- ² H]-imidazo[1,2-a]pirazina	5,88	0,153	N.D. ^c
3	(+)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8- ² H]-imidazo[1,2-a]pirazina	2,56	0,0436	0,0629
4	(-)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-[8- ² H]-imidazo[1,2-a]pirazina	19,7	0,235	0,346 ^d
5	1-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	68,3 ^a	0,423 ^b	0,899 ^a
6	4-[3-Metoxi-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	169	0,804	0,897
7	4-[4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]tieno[3,2-c]piridina	788	N.D.	N.D.
8	4-[[4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfanil]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	283	N.D.	0,854
9	2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzotrilo	116 ^a	0,396 ^b	0,696 ^d
10	4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpiridazin-3(2H)-ona, sal de bisclorhidrato	2280 ^d	>30,0	N.D.
11	4-[4-(3-Cloro-5-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridinina	11,8	0,186	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
12	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	14,3	0,166	0,395 ^d
13	(+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	10,7	0,0807 ^b	N.D.
14	(-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	212	1,04	N.D.
15	4-[4-(1-terc-butil-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	121	N.D.	0,895 ^d
16	5-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)anilina	146	N.D.	0,415 ^d
17	<i>N</i> -[4-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-3-metilfenil]furo[3,2-c]piridin-4-amina	111	N.D.	0,957
18	4-[4-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	15,6 ^d	0,118	0,511 ^d
19	5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ol	24,7	0,246	0,426
20	[2-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]metanol	138	0,622	N.D.
21	4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-(fluorometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	36,2	0,0858	N.D.
22	4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-3-metilfuro[3,2-c]piridina	162	0,774	1,34 ^d
23	4-[[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-il]oxi]furo[3,2-c]piridina	30,6	0,848	N.D.
24	4-[4-(4-Etoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	33,0	2,06 ^b	2,59 ^a
25	(+)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	5,76 ^a	0,037 ^b	0,0457 ^a
26	(-)-5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	21,6 ^a	0,170	0,128
27	5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	4,67	0,0239	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
28	5-[4-(Furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	19,3	0,110 ^b	N.D.
29	4-[3,5-Dimetil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	329 ^d	2,82	N.D.
30	4-[[4-(Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)naftalen-1-il]oxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	220	N.D.	2,48
31	1-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-2-metil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridina	316 ^a	1,03 ^b	1,19 ^a
32	4-[4-(1-ciclopropil-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	281	N.D.	2,24
33	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metoxiisoquinolina	111	N.D.	2,27
34	4-[4-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina	20,0	N.D.	0,182
35	4-[3-metil-4-(6-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	6,86	N.D.	0,0636
36	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	120	0,378	0,412
37	4-[3-metoxi-4-(6-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	3,54 ^a	N.D.	0,0469
38	5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)- <i>N</i> -metilanilina	36,0	N.D.	0,200 ^d
39	1-[2-cloro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-2-metil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]piridina	91,0	N.D.	0,415 ^d
40	4-[4-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)-3-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi) fenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	107	N.D.	1,27 ^d
41	1-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]butan-2-ona, sal de trifluoroacetato	72,1	N.D.	0,517 ^d
42	2-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]etanol, sal de trifluoroacetato	118	N.D.	0,406 ^d

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
43	<i>N</i> -ciclopropil-2-[5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]acetamida, sal de trifluoroacetato	211	N.D.	0,605 ^d
44	[5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenoxi]acetato de metilo, sal de trifluoroacetato	129	N.D.	0,651 ^d
45	7-[4-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina	182	N.D.	1,14
46	<i>N</i> -ciclobutil-5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)benzamida, sal de trifluoroacetato	316	N.D.	2,12 ^d
47	2-etoxi- <i>N</i> -[5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenil]acetamida	302	N.D.	0,935 ^d
48	5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]amina, sal de trifluoroacetato	68,8	N.D.	2,07 ^d
49	<i>N</i> -[5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)encil]-1-(1,3-tiazol-5-il)etanamina, sal de trifluoroacetato	121	N.D.	3,68 ^d
50	1-[5-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)fenil]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)metanamina, sal de trifluoroacetato	55,1	N.D.	1,13 ^d
51	3-[4-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-4-metilpiridina-2-carbonitrilo, sal de trifluoroacetato	61,7	0,799	1,22 ^a
52	4-[3-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]furo[3,2- <i>c</i>]piridina	53,0 ^a	N.D.	0,463
53	6-[4-(furo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-amina, sal de trifluoroacetato	173	N.D.	0,953
54	4-[4-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]furo[3,2- <i>c</i>]piridina	10,2 ^a	N.D.	0,243
55	<i>N</i> -[4-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)-3-metilfenil]- <i>N</i> -metilfuro[3,2- <i>c</i>]piridin-4-amina	244	N.D.	>29,9

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
56	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2-amina	98,7 ^a	0,633	0,435
57	5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-5-il)fenol	17,4	N.D.	0,116 ^d
58	4-[3-metil-4-(4-metilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	160	0,900	1,11
59	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]qumolin-2(1 <i>H</i>)-ona	103	1,01	1,15
60	4-[4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	178	2,91	1,04 ^a
61	3-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi]- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1-amina, sal de formiato	228	1,11	0,811
62	4-[3-etil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	130	0,975	0,0966 ^d
63	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-amina	210	1,35	0,843 ^a
64	5-[2-etil-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	12,1	0,134	N.D.
65	5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	61,1	0,193	0,300 ^a
66	4-{3-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	85,4 ^d	N.D.	0,737 ^d
67	4-{3-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina	N.D.	0,809	N.D.
68	4-[4-(3-metilpirazin-2-il)-3-[(3-metilpiridin-2-il)metoxi]fenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	154	N.D.	1,48 ^d
69	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	77,7	0,201	0,203 ^d
70	5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	124	0,424	1,02

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
71	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina	50,5	0,298	0,965
72	2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenol	91,4	N.D.	0,989
73	3-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]- <i>N,N</i> -dimetilpropan-1-amina, sal de formiato	37,7	0,748	0,966
74	1-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]- <i>N,N</i> -dimetilpropan-2-amina, sal de formiato	N.D.	0,832	N.D.
75	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpirimidin-2-amina	21,6	N.D.	0,364
76	4-[3-fluoro-4-(4-metoxi-6-metilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	139	0,903	2,17
77	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	45,6	0,200	0,674
78	4-{3-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-4-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina	48,3	0,885	1,23 ^d
79	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpirimidin-2-ol	140	2,55	1,68
80	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-2-(trifluorometil)imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	6,13	1,20	0,987 ^d
81	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]- <i>N</i> ,6-dimetilpirimidin-4-amina	270 ^d	1,77	N.D.
82	(+)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	21,3	0,113	0,781 ^d
83	(-)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	82,1	0,854	0,944 ^d
84	2-amino-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	116	0,360	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
85	3-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina	75,3 ^d	1,12	4,88 ^d
86	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-3-amina	113	0,833	4,87
87	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]- <i>N,N</i> ,6-trimetilpirimidin-4-amina	22,5	0,600	0,482 ^d
88	4-[4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	117	0,710	1,52 ^d
89	4-[(2,2',6'-trimetilbifenil-4-il)oxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	123	1,86	N.D.
90	5-[2-cloro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilpiridin-2-amina	25,4	0,448	N.D.
91	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-5-metilpirazin-2-amina	61,2	0,580	N.D.
92	4-[3-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	25,2	0,746	N.D.
93	6-[2-fluoro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-5-metilpirazin-2-amina	88,0 ^d	0,761	N.D.
94	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-6-metoxiisoquinolina, sal de formiato	7,08	0,837	N.D.
95	4-[4-[4-(azetidín-1-il)-6-metilpirimidín-5-il]-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	27,3	0,444	N.D.
96	4-[4-[4-(4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1 <i>H</i>)-il)-6-metilpirimidín-5-il]-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	24,5	0,306	N.D.
97	4-[4-[4-(3-fluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidín-5-il]-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	7,52	0,205	N.D.
98	4-[4-[4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-6-metilpirimidín-5-il]-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	28,6	0,956	N.D.
99	4-[4-(4,6-dimetilpirimidín-5-il)-2,3-dimetilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	1370 ^d	3,04 ^b	>9,95 ^d

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
100	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	11,0	0,112	0,580 ^d
101	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2,5-dimetilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	431 ^d	3,45	N.D.
102	4-[4-(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	84,6	0,714	N.D.
103	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	23,9	0,392	0,870 ^d
104	4-[4-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	24,1	0,502	N.D.
105	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ol	24,8	0,297	N.D.
106	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-ol	106	1,31	N.D.
107	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-8-metoxi-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	26,2	0,669	N.D.
108	4-{3-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina	55,5 ^d	0,673	N.D.
109	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina	57,5	0,429	N.D.
110	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidina	2,89	0,0338	N.D.
111	7-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidina	41,2	0,335	N.D.
112	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina	13,8	0,156	N.D.
113	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-6-metilpiridin-3-amina	133	1,02	N.D.
114	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3,5-difluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	21,2	0,103	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
115	8-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-7-metil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3(2H)-ona	194	0,777	N.D.
116	8-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)isoquinolina	481	3,44	N.D.
117	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,3,5-trimetilpirazin-2(1H)-ona	23,1	0,452	N.D.
118	ácido 5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidina-4-carboxílico	>986	>30,0	N.D.
119	4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]furo[3,2-c]piridina	2240 ^d	N.D.	>11,2
120	(+)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona	30,9	0,124 ^b	N.D.
121	(-)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona	9,42 ^a	0,0504 ^b	N.D.
122	2-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(4-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-metilpropanenitrilo	211	4,59	N.D.
123	4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-3-metilimidazo[2,1-c][1,2,4]triazina	N.D.	0,878	N.D.
124	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2(1H)-ona	29,4	0,188 ^b	N.D.
125	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4-metilpiridazin-3(2H)-ona	23,0	0,0917 ^b	N.D.
126	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1-metilpiridin-2(1H)-ona	39,9	0,546	N.D.
127	4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	14,0	0,127	N.D.
128	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,6-difluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	379 ^d	5,48	N.D.
129	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	32,3	0,268	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
130	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	73,0 ^d	1,05	N.D.
131	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluoro-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	135 ^d	1,55	N.D.
132	<i>N</i> -[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenil]furo[3,2-c]piridin-4-amina, sal de formiato	39,9 ^d	2,26	N.D.
133	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-ol	31,5	0,172	N.D.
134	(+)-5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	1,82 ^a	0,0106 ^b	N.D.
135	4-[4-(5-metoxi-3-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	38,7	0,276	N.D.
136	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-5-metilpirazin-2-ol	225	2,41	N.D.
137	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]piridin-8-ol	42,0	0,209 ^b	N.D.
138	4-[4-(3,5-dimetil-2-oxidopiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina y 4-[4-(3,5-dimetil-1-oxidopiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	17,1	0,262	N.D.
139	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,5-difluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	119	0,287	N.D.
140	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	48,0 ^d	0,292	N.D.
141	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3-difluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	69,9	0,298 ^b	N.D.
142	(-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina	10,8	0,0772	N.D.
143	(+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina	64,9	0,273	N.D.
144	4-[[7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-metil-2 <i>H</i> -indazol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina	246 ^d	3,49	N.D.
145	4-[3-metil-4-(3-metilpiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	110 ^d	1,44	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
146	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidina	49,7	0,324 ^b	N.D.
147	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirimidina	3,60	0,068 ^b	N.D.
148	4-[[7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	111	0,777	N.D.
149	4-[4-(2-metoxi-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	31,4	0,464 ^b	N.D.
150	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	67,0	0,443	N.D.
151	4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]- <i>N,N</i> ,5-trimetilpiridazin-3-amina, sal de trifluoroacetato	101	1,12	N.D.
152	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpirimidin-2-ol	79,5	0,565	N.D.
153	5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenol	5,99	0,0518	N.D.
154	4-[3-metil-4-(5-metilpiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	402 ^d	2,16	N.D.
155	4-[[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenil]sulfanil]furo[3,2-c]piridina	138 ^d	1,01	N.D.
156	4-[[7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1,3-benzodioxol-4-il]oxi]furo[3,2-c]piridina	1820 ^d	>15,1	N.D.
157	4-[4-(3-etoxi-5-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	354 ^d	3,52	N.D.
158	8-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)quinolina	280 ^d	2,69	N.D.
159	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2,4,6-trimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	11,6	0,212	N.D.
160	5-[2-cloro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	5,24	0,013	N.D.
161	4-[4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	8,49	0,0947	0,173

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
162	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2,6-dimetilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	10,6	0,251	0,446 ^d
163	4-(4-{4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-6-metilpirimidin-5-il}-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	12,8	0,389	N.D.
164	4-{3-metil-4-[4-metil-6-(1-metil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]pirimidin-5-il]fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	15,2	0,625	N.D.
165	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-N,N,6-trimetilpirimidin-4-amina, sal de trifluoroacetato	15,6	0,182	N.D.
166	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-1-metilpiridin-2(1H)-ona	22,9	0,310	N.D.
167	4-{4-[4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-6-metilpirimidin-5-il]-3-metilfenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	24,4	0,354	N.D.
168	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metoxiisquinolina, sal de trifluoroacetato	28,6	N.D.	0,458 ^d
169	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-c]piridina	29,2	0,150 ^b	N.D.
170	5-[2-cloro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazina	30,0	0,657	N.D.
171	4-[4-(5-metoxi-3-metilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	31,1	0,487	N.D.
172	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	32,7	N.D.	0,408 ^d
173	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina	36,8	N.D.	0,564
174	4-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	37,9	N.D.	0,200 ^d
175	6-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina, sal de formiato	41,4	0,475	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
176	3-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4-metilpiridina-2-carbonitrilo	44,2	N.D.	0,780
177	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metil-1,2,4-triazin-3(2H)-ona	46,4 ^d	2,55	N.D.
178	4-{3-metil-4-[4-metil-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	46,4	1,16	N.D.
179	(1-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)metanol, sal de formiato	47,2	0,921	N.D.
180	[(2S)-1-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}pirrolidin-2-il]metanol, sal de formiato	52,9	0,812	N.D.
181	4-[3-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	53,1	0,803	N.D.
182	4-{4-(3-metilpirazin-2-il)-3-[(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	58,0	N.D.	0,641 ^d
183	4-{4-[4-(5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6-metilpirimidin-5-il]-3-metilfenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	62,4	1,40	N.D.
184	4-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	63,3	0,881	N.D.
185	4-(4-{4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-6-metilpirimidin-5-il}-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	64,2	1,16	N.D.
186	4-{3-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]-4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	64,6	N.D.	1,02 ^d
187	(1-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol, sal de trifluoroacetato	65,7	0,984	N.D.
188	4-{3-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	72,5	0,464	0,447 ^d

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
189	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]imidazo[1,2-a]pirazina, sal de trifluoroacetato	77,6	N.D.	0,308
190	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-(2-metoxietoxi)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	79,3 ^d	2,65	N.D.
191	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metoxifenil]-6-metilpiridin-2-amina, sal de formiato	85,8	1,12	N.D.
192	4-[4-(4-etoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]furo[3,2-c]piridina	86,4	0,737	1,50
193	6-[2-cloro-4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-5-metilpirazin-2-amina	87,5	0,944	N.D.
194	4-{4-(2-metilpiridin-3-il)-3-[2-(1,2-oxazol-4-il)etoxi]fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	88,5	1,68	1,33
195	3-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi]propan-1-ol, sal de trifluoroacetato	90,4 ^d	N.D.	0,565 ^d
196	4-[3-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	91,7 ^d	1,40	N.D.
197	4-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	97,0 ^a	0,801	1,09
198	4-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}-1-metilpiperazin-2-ona, sal de formiato	97,0 ^d	1,14	N.D.
199	4-{3-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi]-4-(3-metilpirazin-2-il)fenoxi}furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	104	N.D.	0,782 ^d
200	4-[3-metil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	111	N.D.	1,24 ^d
201	2-[5-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi]-N-(propan-2-il)acetamida, sal de trifluoroacetato	113	N.D.	0,889 ^d
202	4-(4-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metoxipirrolidin-1-il]-6-metilpirimidin-5-il}-3-metilfenoxi)furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	114 ^d	1,29	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
203	1-{5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilpirimidin-4-il}azetidín-3-ol, sal de formiato	118	0,799	N.D.
204	4-[4-(-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenoxi]furo[3,2-c]piridina	130 ^a	1,17	0,627
205	4-[4-(2-metilpiridin-3-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de formiato	148 ^d	4,63	3,57
206	4-[4-(4-metoxi-6-metilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina	160 ^d	0,768 ^b	1,25
207	5-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina-8-carbonitrilo	161 ^d	0,796	N.D.
208	4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-8-metoxiquinazolina	170	N.D.	1,55
209	3-ciclopropil-4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina, sal de trifluoroacetato	131	5,62	N.D.
210	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo	18,8	0,655	N.D.
211	5-{4-[(3-bromofuro[3,2-c]piridin-4-il)oxi]fenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona	6,86	0,098	N.D.
212	4-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo	18,7	0,119	N.D.
213	6-[4-[(3-bromofuro[3,2-c]piridin-4-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona	64,5	0,694	N.D.
214	4-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)fenoxi]tieno[3,2-c]piridina	67,6	N.D.	0,457
215	(-)-6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona	1,06 ^a	0,00139	N.D.
216	6-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, sal de trifluoroacetato	4,2	0,00938	N.D.

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre del compuesto	Unión al receptor D1 humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 -4 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -6 determinaciones	HTRF de AMPc del D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 -4 determinaciones
a. El valor representa la media geométrica de ≥ 5 determinaciones. b. El valor representa la media geométrica de 7 - 15 determinaciones. c. No determinado. d. El valor representa una determinación individual.				

Ejemplo CC: Estudios con el D1R mutante

Se prepararon catorce mutaciones con sitios de unión potencial diferentes del D1R para determinar con mayor precisión donde se unen los agonistas de D1 de la presente invención. En general, existe muy buena concordancia entre los valores de veces de desplazamiento de los agonistas de D1 de la presente invención cuando se compararon con los de agonistas de D1 completos (o súper) y agonistas parciales derivados del catecol conocidos; sin embargo, 4 de estos 14 restos (Ser188, Ser198, Ser202, y Asp103) mostraron desviaciones estadísticamente significativas y los valores representativos se muestran en el presente documento.

La actividad agonista del receptor D1 de dopamina se midió usando el kit de detección de 3'-5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) Cisbio Dynamic (Cisbio International 62AM4PEJ). El AMPc se midió usando un ensayo competitivo de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo (HTRF) entre AMPc natural y AMPc marcado con el colorante d2.

Un anticuerpo monoclonal dirigido contra AMPc marcado con criptato se unió al AMPc marcado. Se añadió el donante criptato de europio, y se midió la transferencia de energía al aceptor d2. La señal máxima se consigue si las muestras no contienen AMPc libre, debido a la proximidad de las entidades donante de EU-criptato) y aceptora d2. La señal, por lo tanto, fue inversamente proporcional a la concentración de AMPc natural en la muestra. Se obtuvo una medición resuelta en tiempo y ratiométrica (em 665 nm/em 620 nm), que a su vez se convirtió en concentraciones de AMPc usando una curva de calibración. Todos los experimentos de AMPc se realizaron en presencia de IBMX 500 nM para inhibir la actividad fosfodiesterasa (PDE).

La curva de calibración de AMPc se generó usando el AMPc proporcionado en el kit de detección de AMPc Cisbio. La preparación de la curva de calibración se hizo de la siguiente forma. (1) Preparación de una disolución madre de AMPc 2848 nM en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS, de Sigma, n.º cat.D8537), esta solución madre se dividió en alícuotas (40 μ l/vial) y se congeló a -20°C. 2) El día del ensayo, se añadieron 40 μ l de PBS a dos columnas de una placa compuesta de 96 pocillos (Costar, n.º cat.3357). 2) El día del ensayo, 40 μ l de la disolución madre de AMPc 2848 nM se transfirieron al primer pocillo y se mezclan con 40 μ l de PBS (véase la figura siguiente) y a continuación se realizó una dilución de 16 pt, 2 veces transfiriendo de 40 μ l de la mayor concentración a la menor concentración. (3) Se transfirieron manualmente 10 μ l/pocillo (por triplicado) del de la solución de AMPc a la placa de ensayo.

Células HEK293T estables que expresan R hD1 (tipo natural o un mutante del mismo) se hicieron crecer en medio DMEM con alto contenido en glucosa (Invitrogen 11995-065), suero de feto bovino al 10 % dializado (Invitrogen 26400-044), 1X MEM NEAA (Invitrogen 1140), HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1X penicilina/estreptomina (Invitrogen 15070-063) y geneticina 500 μ g/ml (Invitrogen 10131-035) a 37C y 5 % CO₂. De 72 a 96 horas después de la siembra, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato y Tripsina-EDTA al 0,25 % para despegar las células. A continuación se añadió medio, y las células se centrifugaron y se eliminó el medio. Los aglomerados celulares se volvieron a suspender en Cell Culture Freezing Medium (Invitrogen 12648-056) a una densidad de 40 millones de células/ml. Alícuotas de un ml de las células se prepararon en crioviales y se congelaron a -80 °C para uso en el ensayo HTRF del AMPc de hD1 (o mutante del mismo).

Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se volvieron a suspender en medio caliente, y se dejaron sedimentar durante 5 min antes de centrifugar (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se eliminó, y el aglomerado celular se volvió a suspender en PBS que contenía IBMX 500 nM. Usando un Multidrop Combi (Thermo Scientific), 5 μ l células/pocillo a una densidad celular de aproximadamente 1000 células/pocillo se añadieron a la placa de ensayo (Greiner 784085) que contenía 5 μ l de compuesto experimental. La densidad celular exacta podría variar dependiendo de la concentración de AMPc con respecto a la curva de calibración. Cada placa contenía controles positivos de dopamina 5 μ M (concentración final) y controles negativos de DMSO al 0,5 % (concentración final). Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se prepararon soluciones de trabajo de AMPc-d2 y anti-AMPc-criptato según las instrucciones de Cisbio. Usando el Multidrop Combi, 5 μ l de la solución de trabajo AMPc-d2 se añadieron a la placa de ensayo que contenía el compuesto experimental y las células. Usando el Multidrop Combi, 5 μ l de las soluciones de trabajo de anti-AMPc-criptato se añadieron a la placa

de ensayo que contenía el compuesto experimental, células y AMPc-d2. las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, y se leyeron a continuación en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) usando la configuración recomendada por Cisbio. Se generó una curva de calibración de AMPc usando la solución madre de AMPc proporcionada en el kit Cisbio, que a su vez se usó para convertir los datos de relaciones en bruto en concentraciones de AMPc. Los valores de CE_{50} se determinaron un modelo de ajuste logístico de 4 parámetros. El porcentaje de eficacia de cada curva se determinó mediante la máxima asíntota de dicha curva ajustada, y se expresó como un porcentaje de la respuesta máxima producida por los controles positivos (dopamina 5 μ M) sobre cada placa.

La construcción de expresión 3xHA-h D1 de tipo salvaje (en el pcDNA3.1+) se obtuvo del Missouri S&T cDNA Resource Center. Se crearon varias mutaciones usando procedimientos de mutagénesis (por ejemplo, el kit Quick Change Mutagenesis de Stratagene). Todas las mutaciones se confirmaron mediante secuenciación. Se generaron células HEK293 que expresaban los naturales y los mutantes (para los ensayos del AMPc) mediante transfección transitoria (48 h) en células HEK293F Freestyle (Invitrogen). El número de células/paso usadas por punto de datos se basó en los niveles de expresión relativa determinados mediante análisis por transferencia Western.

D1R WT se refiere al tipo natural. Se diseñaron varios mutantes basándose en un modelo de homología informático de D1 y la numeración de los mutantes es coherente con lo que se había publicado anteriormente en la literatura. Véanse por ejemplo, N J Pollock, et.al, "Serine mutations in transmembrane V of the dopamine D1 receptor affect ligand interactions and receptor activation." J. Biol. Chem. 1992, 267 [25], 17780-17786. Los mutantes se designaron por el número correspondiente a su posición en la secuencia primaria y el código de aminoácidos de tres letras. Por ejemplo, el mutante D103A se refiere al aminoácido aspartato (D) de la posición 103° de la secuencia primaria mutado al aminoácido alanina (A); el mutante S188I se refiere al aminoácido Serina (S) de la posición 188° de la secuencia primaria mutado al aminoácido isoleucina (I); y el mutante S198A se refiere al aminoácido Serina (S) de la posición 198° de la secuencia primaria mutado al aminoácido alanina (A).

Los niveles de expresión del mutante 3xHA-hD1 se normalizaron a los niveles de hD1 de tipo natural mediante análisis de transferencia western. Se prepararon lisatos RIPA solubles de células HEK293F transfectadas transitoriamente lisando las células a 4 °C durante 30 minutos en tampón RIPA (Sigma) con inhibidores de la proteasa y de la fosfatasa (Pierce). Cantidades equivalentes de listados RIPA solubles totales (determinado mediante el ensayo de proteína total BCA, Pierce) se analizaron en SDS-PAGE, se transfirieron a nitrocelulosa y se sondearon con anticuerpos dirigidos contra HA y contra GAPDH (Sigma). La inmunoreactividad del mutante HA de hD1 se cuantificó en comparación con la inmunoreactividad de GAPDH (HA/GAPDH) y finalmente se normalizó al tipo natural 3xHA-hD1 (HA/GAPDH) usando el programa informático LiCor/Odyssey. Basándose en estas proporciones relativas de HA/GAPDH en comparación con el tipo natural, se ajustaron las cantidades relativas de pasos celulares o número de células/pocillo para los niveles de expresión de cada mutante.

Se llevó a cabo un primer ciclo de ensayos AMPc. En el primer ciclo, se determinó que los resultados estaban en el extremo superior del intervalo lineal (para los agonistas) de la curva de calibración (es Cisbio quien proporciona el intervalo), lo que indica que esta primera densidad es una densidad más alta de células/pocillo. Típicamente, un análisis con densidad más alta de células/pocillo (dentro del intervalo lineal) es adecuado para mutantes que bien expresan menos cantidad o tienen una actividad menor; pero no es tan adecuado para los mutantes de mayor actividad/expresión. La Tabla 4 muestra los datos de CE_{50} en el primer ciclo de los ensayos de AMPc. Se llevó a cabo un segundo ciclo de ensayos AMPc. De acuerdo con una comparación con la curva de calibración, este ciclo de ensayos se realizó a una densidad menor de células/pocillo porque los resultados se encontraban en el extremo inferior del intervalo lineal (para agonistas) de la curva de calibración. Típicamente, los ensayos a menor densidad de células/pocillo (dentro del intervalo lineal) son más adecuados para los mutantes de mayor actividad/expresión, pero menos adecuado para aquellos mutantes con una menor expresión/actividad. La Tabla 5 muestra los datos de CE_{50} en el segundo ciclo de los ensayos de AMPc.

Tabla 4: Datos de CE_{50} (niveles elevados de expresión de D1R).

Compuesto	CE_{50} D1 WT [nM]	CE_{50} (mutante S188I) [nM]	CE_{50} (mutante S202A) [nM]	CE_{50} (mutante S198A) [nM]	CE_{50} (mutante D103A) [nM]
Ejemplo 27	3	12	5	18	102
Ejemplo 25	6	40	7	36	188
Dopamina	58	95	3058	923	>29.900
Dihidrexidina	9	6	189	208	1324
SKF-38393	33	6	119	277	>29.900
SKF-77434	28	7	49	119	>29.900

Tabla 5: Datos de CE₅₀ (niveles bajos de expresión de D1R).

Compuesto	CE ₅₀ D1 WT [nM]	CE ₅₀ (mutante S188I)	CE ₅₀ (mutante Ser202A)	CE ₅₀ (mutante Ser198A)	CE ₅₀ (mutante Asp103A)
Ejemplo 215	0,4	5	1	3	31
Dopamina	51	208	12709	1631	>29.900
Dihidrexidina	7	6	527	349	1264
SKF-38393	51	19	139	>29.900	>29.900
SKF-77434	14	6	20	>29.900	>29.900

Los resultados de ambos análisis e las mutaciones revelaron que muchos de los receptores mutantes tienen actividad débil (valores de CE₅₀ más altos) cuando se compararon con el D1 WT, reflejando la pérdida de interacción entre el ligando y el receptor de la cadena lateral mutada. En un intento de determinar la contribución de la cadena lateral a la actividad, las cuantificaciones del desplazamiento entre el receptor mutante y el receptor WT, es decir, los datos de veces de desplazamiento, se calcularon de acuerdo con la ecuación: veces de desplazamiento = CE₅₀ (Mutante)/CE₅₀ (WT). Las veces de desplazamiento se muestran en la Tabla 6.

En general, los ensayos con la mayoría de los receptores D1 mutantes proporcionaron valores en el intervalo lineal "definido por el kit" con la menor variante célula/pocillo. Sin embargo, S198A proporcionó peores resultados del ciclo de menor células/pocillo. Una comparación entre las veces de desplazamiento promedio para cada mutante en ambos ciclos reveló que las veces de desplazamiento era más intenso en los ciclos de menor actividad por un factor de ~2,5. Este factor se determinó mediante regresión de los valores promedio de log(veces de cambio) entre ciclos para todos los mutantes:

$$\log(\text{veces de desplazamiento}_{\text{inferior}}) = 0,3968 + 1,023 \cdot \log(\text{veces de desplazamiento}_{\text{superior}}). (R^2 = 0,92)$$

El valor de la ordenada de 0,3968 refleja la diferencia sistemática de ~2,5x entre los ciclos.

Dopamina, otro agonista completo de D1 derivado de catecol (Dihidrexidina), y otros dos agonistas de D1 parciales derivados del catecol (SKF-38393 y SKF-77434) tuvieron menos veces de desplazamiento de aproximadamente 4,0 con respecto al mutante S188I, lo que indica que no interactúan significativamente con la unidad Ser188 de D1R. Por el contrario, los Ejemplos 215 y 27 (agonistas completos de D1) y el Ejemplo 25 (agonista parcial de D1) tienen veces de desplazamiento mayores de aproximadamente 7,0 con respecto al mutante S188I, lo que indica que interactúan significativamente con la unidad Ser188 de D1 R.

Dopamina y otro agonista de D1 completo derivado del catecol (Dihidrexidina) tienen veces de desplazamiento mayores de aproximadamente 70 con respecto al mutante S202A, lo que indica que interactúan significativamente con la unidad Ser202 de D1R. Por el contrario, los Ejemplos 215 y 27 (agonistas completos de D1) tienen veces de desplazamiento menores de aproximadamente 4,0 con respecto al mutante S202A, lo que indica que no interactúan significativamente con la unidad Ser202 de D1R.

Dopamina y otros 3 agonistas de D1 derivados del catecol, así como los Ejemplos 215 y 27 (agonistas completos de D1) y el Ejemplo 25 (agonista parcial de D1) tienen veces de desplazamiento mayores de aproximadamente 7,0 con respecto al mutante D103A, lo que indica que interactúan significativamente con la unidad Asp103 de D1R. En promedio, las veces de desplazamiento para el antagonista derivado de catecol (mayor de 100, 150, o 180) son mucho mayores que las de los Ejemplos 215 y 27 (agonistas completos de D1) y el Ejemplo 25 (agonista parcial de D1), lo que indica que las interacciones entre D1R y los Ejemplos 215, 27, y 25, que no son derivados de catecol, son menos intensas que los de D1R y los agonistas derivados de catecol.

Dopamina y otros 3 agonistas de D1 derivados del catecol, así como los Ejemplos 215 y 27 (agonistas completos de D1) y el Ejemplo 25 (agonista parcial de D1) tienen veces de desplazamiento mayores de aproximadamente 7,0 con respecto al mutante S198A, lo que indica que interactúan significativamente con la unidad Ser198 de D1R. Sin embargo, en promedio, las veces de desplazamiento para los agonistas completos derivados del catecol (Dopamina y Dihidrexidina, son ambos mayores de 25, 30, o 35) son mayores que los Ejemplos 215 y 27 (agonistas de D1 completos), lo que indica que las interacciones entre D1R y los Ejemplos 215 y 27, que son agonistas completos no derivados del catecol, son menos intensas que las producidas entre D1R y los agonistas completos derivados del catecol.

El % de actividad intrínseca de cada uno de los compuestos experimentales [es decir, el porcentaje de eficacia máximo (calculado como la concentración de AMPc máxima) en referencia a Dopamina] se determinó usando los datos de AMPc de un ensayo HTRF de AMPc de D1 como en el Ejemplo BB.

Tabla 6. Valores de veces de cambio y % de actividad intrínseca (datos de actividad intrínseca: % de actividad en comparación a Dopamina)

Compuesto	% actividad intrínseca	Veces de desplazamiento (mutante S188I)	Veces de desplazamiento (mutante S202A)	Veces de desplazamiento (mutante S198A)	Veces de desplazamiento (mutante D103A)
Ejemplo 215	101	11,6	2,3	7,0	72
Ejemplo 27	109	8,9 ^a	3,7 ^a	13,4 ^a	76a
Ejemplo 25	74	15 ^a	2,6 ^a	13,4 ^a	70 ^a
Dopamina	100	4,0	249	36a	>586
Dihidrexidina	108	0,9	75	53a	180
SKF-38393	78,5	0,4	2,7	18,9 ^a	>586
SKF-77434	36,2	0,4	1,4	9,4 ^a	>2135

^a Este valor de veces de desplazamiento se ha transformado usando la ecuación: Veces de desplazamiento = $2,234 * (CE_{50_Mutante} / CE_{50_WT})$. Esta corrección se llevó a cabo para corregir las diferencias en la densidad del receptor entre dos ciclos de ensayo mostrados en las Tablas 4 y 5. Cualquier otro valor de Veces de desplazamiento se refiere al desplazamiento en la actividad funcional como se define: = $CE_{50} (Mutante) / CE_{50} (WT)$.

Ejemplo DD: Ensayos de reclutamiento de β -arrestina en la membrana y microscopía TIRF.

- 5 Para todos los estudios de β -arrestina, se usó una línea celular estable U2OS que expresa simultáneamente receptores de la dopamina D1(D1A) humanas y una proteína de fusión β -arrestina2-proteína fluorescente verde (GFP). Esta línea celular se obtuvo y autorizó del Profesor Marc G. Caron, Duke University, Durham, NC, EE.UU. La línea celular estable U2OS proporciona un biosensor fluorescente de β -arrestina2-GFP que se puede utilizar para evaluar la señalización GPCR y el reclutamiento en la membrana de β -arrestina mediada por GPCR usando procedimientos basados en obtención de imágenes tales como microscopía de fluorescencia (patentes de EE.UU. con números 7.572.888 y 7.138.240) (9); esta tecnología se comercializa actualmente con el ensayo Transfluor (Molecular Devices, EE.UU.). Las células U2OS se cultivaron con selección de antibióticos en medio DMEM (Invitrogen) que contenía glucosa 25 mM y L-glutamina 4 mM suplementado con suero de feto bovino dializado al 10 %, 200 mg/ml de geneticina, 100 mg/ml de zeocina, y 100U/ml de penicilina/estreptomina (todos de Invitrogen) y se incubaron a 37°C en dióxido de carbono al 5 %. Las células del paso cuatro al diez se usaron en estos experimentos. Las células se hicieron crecer en placas de fondo de cristal de 35 mm para obtención de imágenes (Mattek Corp). Las células se incubaron durante 1 h en medio exento de suero (SFM) y posteriormente se trató durante 10 minutos a 37°C con DMSO al 0,01 % (control) o 1 μ M de todos los compuestos experimentales disueltos en SFM seguido por la fijación inmediata en hielo al 4 % en paraformaldehído/1x solución salina tamponada con fosfato.
- 10
- 15
- 20 Se usó microscopía de fluorescencia con reflexión interna total (TIRFM). TIRFM es una técnica microscópica que permite visualizar la membrana plasmática y una estrecha región justo en el interior de la célula, proporcionando un medio para visualizar las proteínas en la membrana plasmática de células tales como los receptores D1 y la β -arrestina-GFP alistada (véase Yudowski GA, von Zastrow M. "Investigating G protein-coupled receptor endocytosis and trafficking by TIR-FM"; Methods in Molecular Biology. 2011;756:325-32.). Todas las imágenes se capturaron con un microscopio de fluorescencia PS.1 Elyra Superresolution Zeiss provisto de un módulo TIRF. Se obtuvieron imágenes de las células usando TIRF y un objetivo de inmersión en aceite de 100X y un láser de excitación a 488 nm específico. El tiempo de exposición óptimo y la potencia del láser se determinaron usando células tratadas con dopamina que presentaban una señal máxima de β -arrestina-GFP en la membrana y se usaron parámetros de adquisición idénticos para todas las células y condiciones. Para cuantificar el reclutamiento en la membrana de β -arrestina-GFP, se identificaron las células individuales en las imágenes del microscopio, y se trazó una región e interés para cada celda usando el programa informático de análisis de imagen ImageJ (Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis". Nature Methods. 2012;9(7):671-5). Se estableció un umbral basado en la intensidad evaluando células tratadas con dopamina que mostraban la señal máxima en la membrana plasmática de β -arrestina-GFP. Se estudió un intervalo de valores, 10, 30, 60, 90 etc., y el umbral más bajo posible, en este caso 60, que era capaz de identificar las β -arrestin-GFP punta se seleccionó para el análisis continuo. Se generaron subimágenes de todas las células identificadas, y se calculó el número total de puntas de β -arrestina-GFP en la membrana/célula, intensidad integrada/célula, y el área total/célula. Los objetos individuales se filtraron dependiendo del tamaño. Se analizaron un mínimo de 60 células para cada condición en tres preparaciones y experimentos independientes. Se determinaron la intensidad promedio de la β -arrestina-GFP en la membrana/célula y el área de la punta/célula, y las diferencias estadísticas se compararon mediante un ANOVA
- 25
- 30
- 35
- 40

monolateral con un análisis posterior a la prueba de Dunnett usando Graphpad Prism 5.02.

Las células U2OS que expresan de forma estable los receptores D1 humanos y las proteínas β -arrestina-GFP humanos se trataron durante 10 minutos con DMSO al 0,01 % en medio exento de suero (control) o con 1 μ M de un compuesto experimental).

- 5 Los compuestos experimentales incluyeron dopamina, dihidrexidina, SKF-81297, SKF-38393, SKF-77434, Ejemplo 5 (agonista parcial, 70 % de actividad intrínseca en el D1R humano v. Dopamina), Ejemplo 9 (agonista completo, 92 % de actividad intrínseca en el D1R humano v. Dopamina), Ejemplo 13 (agonista parcial, 58 % de actividad intrínseca en el D1R humano v. Dopamina), y Ejemplo 25 (agonista completo, 88 % de actividad intrínseca en el D1R humano v. Dopamina). El % de actividad intrínseca de cada uno de los compuestos experimentales [es decir, el porcentaje de eficacia máximo (calculado como la concentración de AMPc máxima) en referencia a Dopamina] se determinó usando los datos de AMPc de un ensayo HTRF de AMPc de D1 como en el Ejemplo BB.

Las células se fijaron inmediatamente, y la β -arrestina-GFP situada en la membrana plasmática de las células se determinó usando microscopía de fluorescencia con reflexión interna total (TIRFM).

- 15 Las Tablas 7 y 8 listan la cuantificación de la señal de la β -arrestina-GFP en la membrana plasmática de las células usando TIRFM para evaluar la intensidad total/célula y el área total/célula; los agonistas del receptor D1 no derivados del catecol (Ejemplos 5, 9, 13 y 25) mostraron una intensidad total de β -arrestina-GFP en la membrana plasmática significativamente reducida y un área total relativa a la dopamina. Todos los resultados son promedio \pm error estándar promediados para ≥ 60 células/condición obtenidos en tres experimentos independientes (n=3). a, $p < 0,05$ respecto al control; b, $p < 0,05$ respecto a dopamina.

20 Tabla 7. Intensidad total de β -arrestina-GFP en la membrana/célula

Control/compuesto experimental	Unidad de intensidad total β -arrestina-GFP en la membrana/célula (unidades de fluorescencia arbitrarias/célula)	% reclutamiento normalizado a la dopamina
Control	9 \pm 6 ^b	0,13 \pm 0,08
Dopamina	7072 \pm 966 ^a	100 \pm 14
Dihidrexidina	8969 \pm 1130 ^a	127 \pm 16
SKF-81297	7424 \pm 1203 ^a	105 \pm 17
SKF-38393	241 \pm 99 ^b	3,4 \pm 1,4
SKF-77434	35 \pm 12 ^b	0,50 \pm 0,17
Ejemplo 5	774 \pm 205 ^b	10,9 \pm 2,9
Ejemplo 9	940 \pm 198 ^b	13,3 \pm 2,8
Ejemplo 25	1801 \pm 203 ^b	25,5 \pm 2,9
Ejemplo 13	499 \pm 101 ^b	7,0 \pm 1,4

Tabla 8. Área total de β -arrestina-GFP en la membrana/célula

Control/compuesto experimental	Unidad de intensidad total de β -arrestina-GFP en la membrana/célula unidad [μ m]	% reclutamiento normalizado a la dopamina
Control	\pm 0.08 ^b	0,13 \pm 0,10
Dopamina	79 \pm 11 ^a	100 \pm 14
Dihidrexidina	92 \pm 11 ^a	116,4 \pm 13,9
SKF-81297	77 \pm 11 ^a	97,5 \pm 13,9
SKF-38393	6 \pm 3 ^b	7,6 \pm 3,8
SKF-77434	0,5 \pm 0,2 ^b	0,6 \pm 0,2
Ejemplo 5	10 \pm 2 ^b	12,6 \pm 2,5

(continuación)

Control/compuesto experimental	Unidad de intensidad total de β -arrestina-GFP en la membrana/célula unidad [μm]	% reclutamiento normalizado a la dopamina
Ejemplo 9	12 ± 2^b	$15,2 \pm 2,5$
Ejemplo 25	24 ± 3^b	$30,3 \pm 3,8$
Ejemplo 13	7 ± 1^b	$8,9 \pm 1,3$

Como muestran las Tablas 7 y 8, La dopamina y dos agonistas de D1 completos derivados del catecol (dihidroxidina y SKF-81297) reclutaron más de aproximadamente un 95 % de β -arrestina-GFP de membrana plasmática con respecto a dopamina (el resultado también se puede observar cualitativamente a partir de imágenes TIRFM representativas de células tratadas con estos agonistas). Por el contrario, ambos Ejemplos 9 y 25 (agonistas de D1 completos no derivados de catecol) reclutaron menos del 60 % (o 50 %, o 40 % o 30 %) de β -arrestina-GFP a la membrana plasmática con respecto a dopamina. Cada uno de los agonistas parciales de D1 sometidos a ensayo (SKF-38393, SKF-77434, y Ejemplos 5 y 13) reclutaron menos del 60 % (o el 50 %, o 40 % o 30 %) de β -arrestina-GFP a la membrana plasmática con respecto a dopamina.

10 **Ejemplo EE: Ensayos de AMPc y desensibilización del receptor**

Se obtuvieron neuronas estriatales primarias de ratas embrionarias del día 18 (E18) mediante procedimientos convencionales de aislamiento neuronal y se sembraron a una densidad de 35.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos revestidas de poliornitina/laminina (BD Falcon). Se seleccionaron las neuronas estriatales porque expresan receptores endógenos de tipo D1 y suponen un tejido fisiológicamente relevante para examinar la desensibilización de neurotransmisores *in vitro*. Las neuronas se cultivaron en medio neurobasal suplementado con B27, 1x Glutamax y penicilina/estreptomicina (100U/ml) (todo de Invitrogen) y se incubaron a 37°C en dióxido de carbono al 5 % durante 14-16 días antes del ensayo. Para evaluar la desensibilización de D1R, las neuronas de los pocillos se pretrataron durante 120 minutos con DMSO al 0,1 % en medio exento de suero (Control/SFM) o 10 μM de un compuesto experimental disuelto en medio neurobasal exento de suero. Después del pretratamiento, las células se lavaron dos veces en intervalos de 5 minutos con 250 μl /pocillo de medio neurobasal nuevo. A continuación, se examinó la capacidad de los receptores de tipo D1 para emitir señales tratando las células durante 30 minutos con SKF-81297 1 μM , un agonista selectivo de tipo D1 derivado de catecol, en la presencia de isobutilmetilxantina 500 μM . La concentración de AMPc acumulada en cada pocillo se determinó utilizando el kit de ensayo dinámico Cisbio HTRF cAMP (Cisbio) según el protocolo sugerido por el fabricante. La concentración de AMPc (nM) de los pocillos tratados se interpoló en una curva de calibración de AMPc mediante un análisis de regresión no lineal por mínimos cuadrados usando Graphpad Prism 5.02. El promedio \pm error estándar de las concentraciones de AMPc se calcularon a partir de los resultados obtenidos en tres experimentos independientes (n=3), cada uno analizado por cuadruplicado. El % desensibilización se calculó como la disminución porcentual de AMPc con respecto al control. Las diferencias estadísticas se compararon mediante un ANOVA monolateral con un análisis posterior a la prueba de Dunnett usando Graphpad Prism 5.02.

Todos los resultados son el promedio \pm error estándar de tres experimentos independientes analizados por cuadruplicado (n= 3). *, p< 0,05 frente al control.

Tabla 9. Concentración de AMPc v. pretratamiento de neuronas con los compuestos experimentales (además del control y neuronas sin tratar)

Sin tratar/Control/Compuesto experimental pretratado	Unidad de concentración AMPc [nM]
Sin tratar	$4 \pm 0,4^*$
Control	46 ± 4
Dopamina	$20 \pm 2^*$
Dihidroxidina	$20 \pm 2^*$
SKF-81297	$25 \pm 2^*$
SKF-38393	$30 \pm 3^*$
SKF-77434	$31 \pm 3^*$
Ejemplo 5	45 ± 3
Ejemplo 9	39 ± 2
Ejemplo 25	41 ± 2
Ejemplo 13	41 ± 2

Tabla 10. % Desensibilización

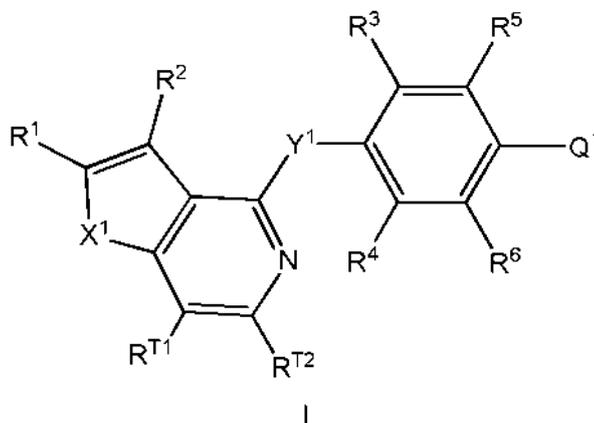
Control/Compuesto experimental pretratado	% Unidad desensibilización (% disminución en AMPc v. Control)
Control	0 ± 8
Dopamina	56 ± 4 *
Dihidrexidina	56 ± 5*
SKF-81297	46 ± 4*
SKF-38393	34 ± 7*
SKF-77434	32 ± 7*
Ejemplo 5	2 ± 6
Ejemplo 9	15 ± 5
Ejemplo 25	10 ± 7
Ejemplo 13	11 ± 4

5 Tal como se muestra en la Tabla 9, el pretratamiento de las neuronas con dopamina, dos agonistas de D1 completos derivados de catecol (Dihidrexidina y SKF-81297), y dos agonistas de D1 parciales derivados de catecol (SKF-38393 y SKF-77434) disminuyó significativamente la señalización de AMPc mediada por D1R. Por el contrario, los pretratamientos con los agonistas de D1 completos no derivados de catecol (Ejemplos 9 y 25) y los agonistas de D1 parciales no derivados de catecol (Ejemplos 5 y 13) no disminuyó significativamente la señalización de AMPc mediada por D1R (cercano al Control).

10 Tal como se muestra en la Tabla 10, Dopamina, dos agonistas de D1 completos derivados de catecol (Dihidrexidina y SKF-81297), y dos agonistas de D1 parciales derivados de catecol (SKF-38393 y SKF-77434) desensibilizaron significativamente los receptores D1R (disminuyeron en más de aproximadamente un 30 %, 40 %, o 50 % v. Control). Por el contrario, los agonistas de D1 completos no derivados de catecol (Ejemplos 9 y 25) y los agonistas de D1 parciales no derivados de catecol (Ejemplos 5 y 13) mostraron una desensibilización disminuida (solamente disminuyeron menos de aproximadamente un 25 %, 20 %, 18 %, o 15 % v. Control).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en la que:

- 5 X¹ es O o S;
Y¹ es O, S o NR^N;
Q¹ es un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros que contiene N, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene N, o fenilo, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R⁷ seleccionados independientemente; y el fenilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{7a} seleccionados independientemente;
- 10 cada uno de R^{T1} y R^{T2} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, ciclopropilo, fluorociclopropilo, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃) y -C(=O)OH;
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, -C(=O)OH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y fluorocicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 15 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -OH, C(=O)OH, -C(=O)-O-(alquilo C₁₋₃), alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -N(R⁸)(R⁹), alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆ se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)OH, C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄) y halógeno, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 20 cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -N(R⁸)(R⁹), -N(R¹⁰)(C(=O)R¹¹), -C(=O)-N(R⁸)(R⁹), -C(=O)-R¹², -C(=O)-OR¹² y -OR¹³, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -C(=O)-OR¹⁸, -C(=O)H, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵) y -OR¹⁹;
- 25 o R⁵ y R⁶ junto con los dos átomos de carbono al que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que contiene N, condensado, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que contiene N, condensado, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros, condensado o un anillo de benceno condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;
- 30 cada uno de R⁷ y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, oxo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, -CH=N-O-(alquilo C₁₋₃), -N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -S(=O)₂N(R¹⁴)(R¹⁵), -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -C(=O)-R¹², -C(=O)-OR¹⁸ y -OR¹⁹, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OH, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -S-(alquilo C₁₋₃), -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄), ariloxi, arilalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C₁₋₄, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- 45

haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o dos R^{7a} adyacentes junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado, un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado o un anillo de benceno condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}, en el que cada R^{7b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piridin-1-ilo, OH, oxo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -CN, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R¹² es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -C(=O)OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -C(=O)H, -C(=O)N(R¹⁶)(OR¹⁸), -C(=O)-R¹⁸, -C(=O)-OR¹⁸, -O-C(=O)R¹⁸, -CF₃, -CN, -OH, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, oxo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

cada uno de R¹⁴ y R¹⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -CN, oxo, -NHC(=O)-(alquilo C₁₋₃), -C(=O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(hidroxialquilo C₁₋₆), -S(=O)₂-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₃, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, -OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxialquilo C₂₋₄, oxo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, -NH₂, -N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂ y -C(=O)-alquilo C₁₋₃;

R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₇;

R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R¹⁸ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R¹⁴)(R¹⁵), -C(=O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -N(R¹⁶)(C(=O)R¹⁷), -C(=O)-R¹⁸, -C(=O)-OR¹⁸, -CF₃, -CN, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y

R^N se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆,

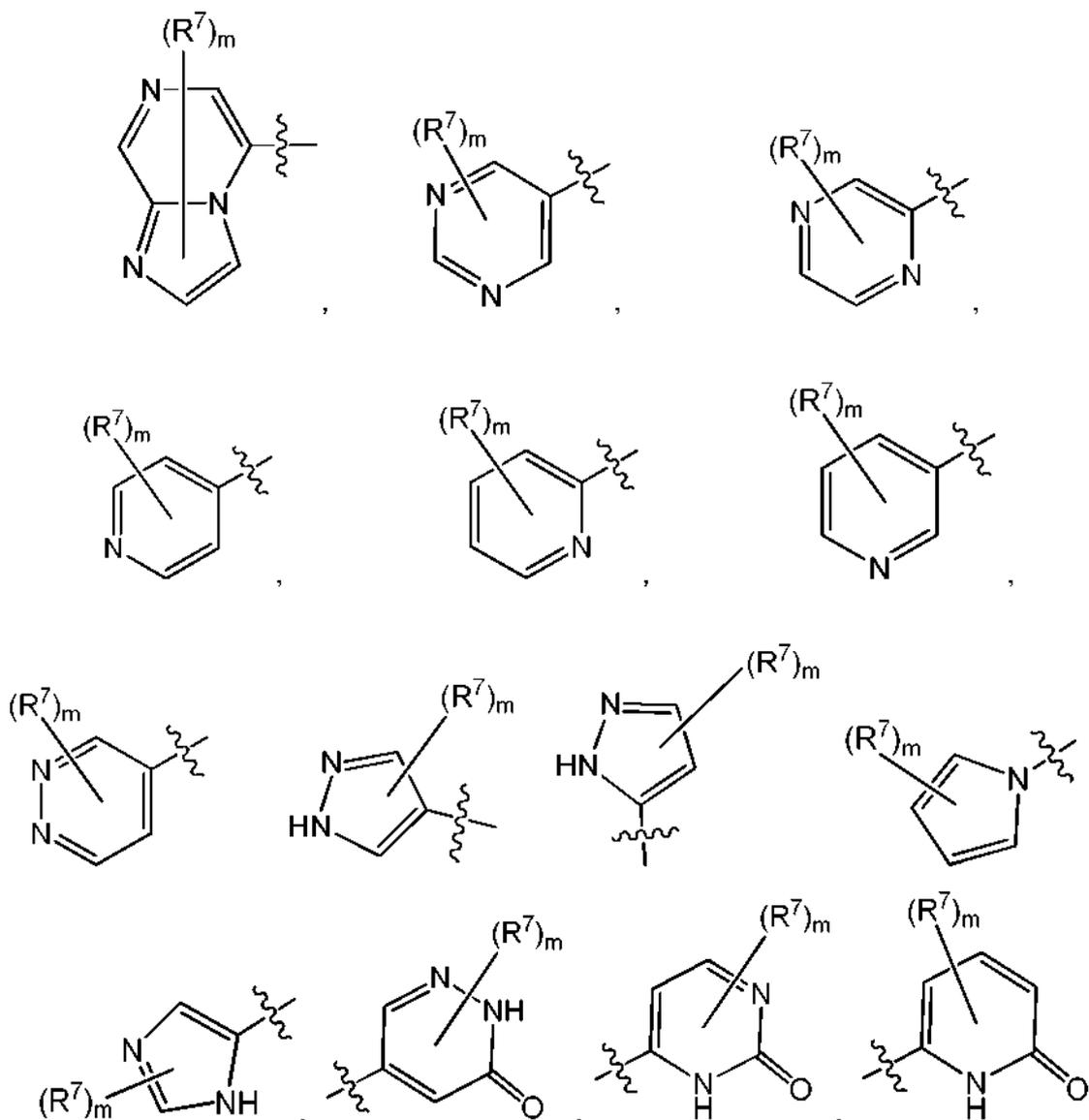
heteroarilalquilo y arilalquilo, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilalquilo y arilalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

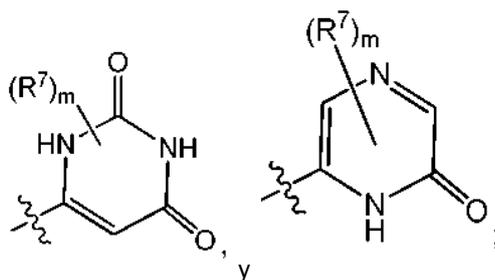
2. El compuesto de la reivindicación 1, o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en el que Y¹ es O.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en el que X¹ es O.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en el que Q¹ se selecciona entre quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[2,1-c][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1H-indazolilo, 9H-purinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo, 1H-pirazolilo, 1H-pirrolilo, 4H-pirazolilo, 4H-imidazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, 1H-imidazolilo, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-piridinilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo y 1H-2-oxo-pirazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R⁷ seleccionados independientemente.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho N-óxido, en el que Q¹ se selecciona entre:





y
cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido, en el que R^{T1} y R^{T2} son ambos H; R^1 es H; y R^2 es H, -CN, Br, alquilo C_{1-3} o ciclopropilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido, en el que cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl y alquilo C_{1-3} .
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido, en el que uno de R^5 y R^6 es H; y el otro de R^5 y R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, -CN, Cl, F, metilo, etilo, CF_3 , CH_2F y $-OCH_3$.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido, en el que cada uno de R^7 y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , oxo, -OH, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; en el que el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno, OH, alcoxi C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo y piridin-1-ilo.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)benzoniitrilo;
 5-[2-fluoro-4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (-)-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina;
 (-)-5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina;
 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-6-metilimidazo[1,2-*a*]pirazina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 (-)-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 (+)-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;
 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluorofenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-2,4,6-trimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 5-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-4-metilpiridazin-3(2*H*)-ona;
 (+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 (-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 4-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)fenoxi]furo[3,2-*c*]piridin-3-carbonitrilo;
 (-)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 (+)-4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metoxifenoxi]furo[3,2-*c*]piridina;
 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 (-)-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
 (+)-6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona; y
 6-[4-(furo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho *N*-óxido para su uso en el tratamiento de un trastorno en un ser humano, que se selecciona entre esquizofrenia, deterioro cognitivo, trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHC), impulsividad, ludopatía, sobrealimentación, trastornos del espectro autista, deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia, síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente a tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión postparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída en abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, un trastornos del movimiento, un trastorno del movimiento inducido por terapia, disfunción sexual, migraña, lupus sistémico eritematoso (LSE), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular posterior a isquemia, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, y dolor.

10

15