

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 514**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/IB2013/059768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13820925 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2917216**

54 Título: **Compuestos heteroaromáticos como ligandos de dopamina D1**

30 Prioridad:

08.11.2012 US 201261723995 P

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

02.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DAVOREN, JENNIFER E.;
DOUNAY, AMY BETH;
EFREMOV, IVAN V.;
GRAY, DAVID L. F.;
MENTE, SCOT R.;
O'NEIL, STEVEN V.;
ROGERS, BRUCE N.;
SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI y
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 652 514 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 como ligandos de dopamina D1

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

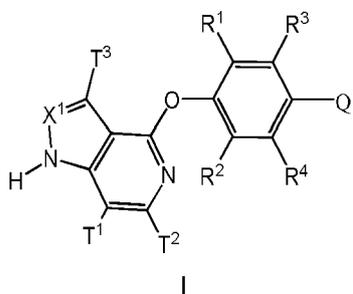
10 La dopamina actúa sobre las neuronas a través de dos familias de receptores de dopamina, los receptores de tipo D1 (RD1) y los receptores de tipo D2 (RD2). La familia de receptores de tipo D1 consiste en receptores D1 y D5 que se expresan en muchas regiones del cerebro. Se ha hallado ARNm de D1, por ejemplo, en el cuerpo estriado y en el núcleo accumbens. Véase por ejemplo, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamine receptors: from structure to function", *Physiological Reviews* 78:189-225 (1998). Algunos estudios farmacológicos han notificado que los receptores D1 y D5 (D1/D5), a saber, los receptores de tipo D1, están vinculados a la estimulación de la adenilil ciclasa, mientras que los receptores D2, D3 y D4, a saber, los receptores de tipo D2, están vinculados a la inhibición de la producción de AMPc.

15 Los receptores de dopamina D1 están implicados en numerosas funciones neurofarmacológicas y neurobiológicas. Por ejemplo, los receptores D1 están implicados en diferentes tipos de función de memoria y plasticidad sináptica. Véase por ejemplo, Goldman-Rakic PS y col., "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction", *Psychopharmacology* 174(1):3-16 (2004). Por otra parte, los receptores D1 se han implicado en una diversidad de trastornos psiquiátricos, neurológicos, del desarrollo neurológico, neurodegenerativos, del estado de ánimo, motivacionales, metabólicos, cardiovasculares, de riñón, oftálmicos, endocrinos, y/u otros trastornos descritos en el presente documento incluyendo esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia), deterioro cognitivo asociado a la terapia con antagonistas de D2, TDAH, impulsividad, trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de la serotonina, abuso de sustancias y farmacodependencia, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperglucemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular post-isquémica, insuficiencia renal, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño, dolor, y otros trastornos en un mamífero. Véase 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 y col., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 (2010).

35 Agentes nuevos o mejorados que modulen (tal como que agonicen o que agonicen parcialmente) D1 son necesarios para el desarrollo de productos farmacéuticos nuevos y más eficaces para tratar enfermedades o afecciones asociadas a la activación desregulada de D1, tales como los descritos en el presente documento.

Sumario de la invención

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



40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

45 X¹ es N o CT⁴;
 Q¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene N, cada uno opcionalmente sustituido con un R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R¹⁰;
 T² es H; T³ es H;
 cada uno de T¹ y T⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, F, -CN, metoxi, fluoroalcoxi C₁, metilo y fluoroalquilo C₁;

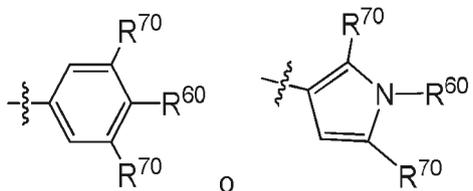
- 5 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , -C(=O)OH, y -C(=O)-O-(alquilo C_{1-4}), en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre halo, -OH, -CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 10 cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -N(R^5)(R^6), -N(R^7)(C(=O) R^8), -C(=O)-N(R^5)(R^6), -C(=O)- R^8 , -C(=O)-OR⁸, -N(R^7)(S(=O)₂ R^8), -S(=O)₂-N(R^5)(R^6), -SR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , -N(R^5)(R^6), -N(R^7)(C(=O) R^8), -C(=O)-OR⁸, -C(=O)H, -C(=O) R^8 , -C(=O)N(R^5)(R^6), -N(R^7)(S(=O)₂ R^8), -S(=O)₂-N(R^5)(R^6), -SR⁸ y -OR⁸;
- 15 R^5 es H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^6 es H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en el que cada una de las selecciones de entre el grupo está opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C_{1-4} , -C(=O)-O-alquilo C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})₂, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 20 o R^5 y R^6 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, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 25 R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7} ;
- R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo 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, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en el que cada una de las selecciones de entre el grupo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 30 R^9 es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -CN, -SF₅, -N(R^5)(R^6), alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} , o cicloalquilo C_{3-7} , en el que cada uno de los alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R^5)(R^6), alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
- 35 cada R^{10} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SF₅, -NO₂, oxo, tiono ("=S"), alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , -N(R^5)(R^6), -N(R^7)(C(=O) R^8), -S(=O)₂N(R^5)(R^6), -C(=O)-N(R^5)(R^6), -C(=O)- R^8 , -C(=O)-OR⁸, -SR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C_{3-7})-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4-} , y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4-} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, -CN, -NO₂, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , -N(R^5)(R^6), -S-(alquilo C_{1-4}), -S(=O)₂-(alquilo C_{1-4}), ariloxi C_{6-10} , [(arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4} - 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)NH₂, -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} ;
- 40 o R^9 y un R^{10} adyacente junto con los dos átomos en el anillo en Q^1 a los que los mismos están unidos forman un anillo de benceno condensado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{10a} seleccionados independientemente; y
- 45 cada R^{10a} es independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -N(R^5)(R^6), -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C_{1-4} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -CN, -SF₅, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

La presente invención también proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son moduladores de D1 (por ejemplo, agonistas o agonistas parciales de D1). Por consiguiente, la presente invención también proporciona los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1) (por ejemplo, deterioro cognitivo tal como deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer; esquizofrenia; demencia de Alzheimer; o

enfermedad de Parkinson) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

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 dos átomos formadores de anillo se conectan directamente a través de un enlace químico. Por ejemplo, en cada una de las siguientes estructuras:



cualquiera de los dos grupos R^{70} es un grupo adyacente de R^{60} .

Como se usa en el presente documento, la expresión "de n miembros" en la que n es un número entero típicamente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto en 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 C_{1-6} " tiene por objeto incluir específicamente alquilo C_1 (metilo), alquilo C_2 (etilo), alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 y alquilo C_6 . Como otro ejemplo, la expresión "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" tiene por objeto incluir específicamente cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, la expresión "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 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C_{1-6} ", así como los restos alquilo de otros grupos a los que se hace referencia en el presente documento (por ejemplo, alcoxi C_{1-6}) 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 C_{1-4} " 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 C_{1-3} " 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 C_{2-6} " 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 de 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, la expresión "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 C_{2-6} " 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, la expresión "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tal como bicíclicos) (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 de uno a tres grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "cicloalquilo C_{3-7} " se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o insaturados,

no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tal como bicíclicos) de 3 a 7 átomos formadores de anillo de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o biciclo[1.1.1]pentanilo). Como otro ejemplo, la expresión "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tal como bicíclicos) de 3 a 6 átomos formadores de anillo de carbono. Como otro ejemplo más, la expresión "cicloalquilo C₃₋₄" se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) condensados con el 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 está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 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 o 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. 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 o naftilo. El grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "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 entre 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 o tiono. 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 de uno a tres heteroátomos, o aquellos con 6 átomos formadores de anillo, incluyendo uno, dos o tres 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, 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, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*fc*]piridazinilo, isoxazolo[5,4-*c*]piridazinilo, isoxazolo[3,4-*c*]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, y similares. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 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 (N) formador de anillo y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores de anillo, cada uno seleccionado independientemente de entre 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 sistemas monocíclicos o bicíclicos) que comprende al menos un átomo de nitrógeno (N) formador de anillo y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores de anillo cada uno seleccionado independientemente de 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 (N) formador de anillo y opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos formadores de anillo cada uno seleccionado independientemente de entre 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, 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, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazolo[5,4-*c*]piridazinilo, isoxazolo[3,4-*c*]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, 1*H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo (por ejemplo, 1*H*-2-oxo-pirimidin-6-ilo), 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, 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), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo (por ejemplo, 1*H*-2-oxo-pirimidin-6-ilo), 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo y 1*H*-2-oxo-pirazinilo. El grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene *N* o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene *N* está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 15 miembros monocíclico o policíclico [que incluye 2 o más anillos que están condensados entre sí, incluyendo sistemas espiro, condensados o con puente, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], saturado o insaturado, no aromático (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, un sistema de anillo de 4 a 10 miembros, un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, un sistema de anillo de 4 a 7 miembros o un sistema de anillo de 5 a 6 miembros), incluyendo de 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillo y de 1 a 10 heteroátomos formadores de anillo, cada uno seleccionado independientemente de entre O, S y N. Por ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 10 miembros monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente de entre O, S y N. Como otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente de entre O, S y N. Como aún otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico, saturado o insaturado, no aromático que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente de entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados. El grupo heterocicloalquilo también puede incluir de uno a tres grupos oxo o tiono.

Los ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, 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, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (incluidos arilo y heteroarilo) condensados con el anillo de heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de los anillos heterocicloalquilo no aromáticos. Los ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo condensados con aromáticos incluyen los grupos indolinilo, isoindolinilo, isoindolin-1-ona-3-ilo, 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*fc*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridina-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 está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 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 4 a 10 miembros que contiene *N*" se refiere a un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno (N) formador de anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos formadores de anillo seleccionados cada uno independientemente de entre 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 entre O, S y N. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que contienen *N* incluyen azetidino, piperidin-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 o 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 4 a 10 miembros que contiene *N* o el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene *N* está opcionalmente sustituido con 1 o más (tal como de 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, la expresión 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). La expresión "haloalquilo C₁" se refiere a un grupo metilo que tiene uno, dos, o tres sustituyentes 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.

5 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). La expresión "haloalcoxi C₁" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es -OCF₃ o -OCHF₂.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalcoxi" o "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo. La expresión "cicloalcoxi C₃₋₇" o "cicloalquiloxi C₃₋₇" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo C₃₋₇). Los ejemplos de cicloalcoxi incluyen cicloalcoxi C₃₋₇ (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, y similares).

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

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "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 C₁₋₄ se ha reemplazado por flúor). La expresión "fluoroalquilo C₁" se refiere a un grupo alquilo C₁ (es decir, metilo) que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes flúor). Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CH₂CF₃, CHF₂, CH₂F y similares.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. La expresión "fluoroalcoxi C₁" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes flúor. Un ejemplo de un grupo fluoroalcoxi C₁ es -OCF₃ o -OCHF₂.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "fluorociclopropilo" se refiere a 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). Los ejemplos de fluorociclopropilo incluyen 2-fluoro-ciclopropan-1-ilo o 2,3-difluorociclopropan-1-ilo.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "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 C₁₋₆ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. La expresión "hidroxialquilo C₁₋₄" o "hidroxialquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen -CH₂OH y -CH₂CH₂OH.

35 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 sulfínico [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo se sustituyen en un átomo de azufre, juntos forman un resto sulfonilo [-S(=O)₂-].

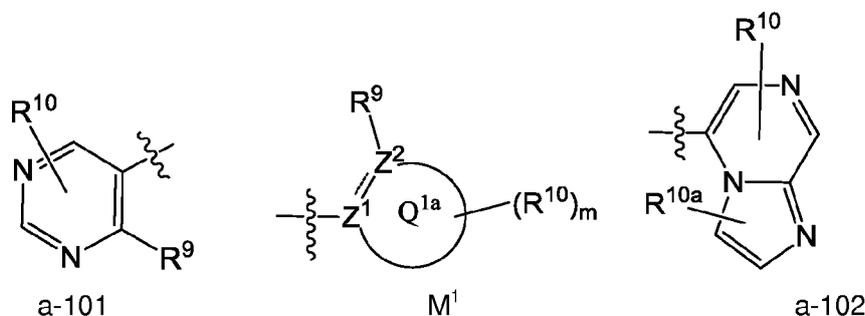
Como se usa en el presente documento, el término "tiono" se refiere a =S. Cuando un tiono se sustituye en un átomo de carbono, juntos forman un resto que tiene la estructura de -C(=S)-.

40 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, entonces, hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden reemplazarse por grupos sustituyentes.

50 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). Como 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).

55 Cuando un enlace a un sustituyente se muestra como que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces, tal sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos formadores de anillo en ese anillo que son sustituibles (es decir, que están unidos a uno o más átomos de hidrógeno). Por ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-101 a continuación, R¹⁰ puede estar unido a uno u otro de los dos átomos de carbono en el anillo, cada

- 5 uno de los cuales porta un átomo de hidrógeno. Como otro ejemplo, como se muestra en el Resto M¹ a continuación, un R¹⁰ puede unirse a cualquier átomo formador de anillo que sea sustituible (es decir, que esté unido a uno o más átomos de hidrógeno; por ejemplo, un átomo formador de anillo de C o de N). Como otro ejemplo más, como se muestra en la Fórmula a-102 a continuación (un anillo de imidazo[1,2-a]pirazina sustituido), R¹⁰ puede estar unido a uno u otro de los dos átomos de carbono en el anillo en el anillo de pirazina (cada uno de los cuales porta un átomo de hidrógeno), y R^{10a} puede estar unido a uno u otro de los dos átomos de carbono en el anillo en el anillo de imidazo (cada uno de los cuales porta un átomo de hidrógeno).



- 10 Cuando un resto sustituido u opcionalmente sustituido se describe sin indicar el átomo por medio del cual tal resto está unido a un sustituyente, entonces un sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo apropiado en tal resto. Por ejemplo, en un arilalquilo sustituido, un sustituyente en el arilalquilo [por ejemplo, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄] puede estar unido a cualquier átomo de carbono en la parte de alquilo o en la parte de arilo del arilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

- 15 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácidos y/o sales de adición de bases de los compuestos de Fórmula I. La expresión "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.

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

- 25 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.

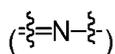
- 30 Se forman sales de bases adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

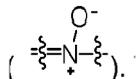
- 35 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I son conocidos por los expertos en la materia.

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, formas cristalinas y no cristalinas de estereoisómeros, y polimorfos de los mismos.

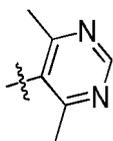
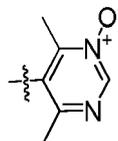
- 40 Según es sabido por el experto en la materia, los compuestos de amina (es decir, los que comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo aminas terciarias, pueden formar N-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o N-óxidos de amina). Un N-óxido tiene la fórmula de (R¹⁰⁰R²⁰⁰R³⁰⁰)N⁺O⁻ en la que la amina precursora (R¹⁰⁰R²⁰⁰R³⁰⁰)N puede ser, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, cada R¹⁰⁰, R²⁰⁰, R³⁰⁰ es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo o similar), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo, (R¹⁰⁰R²⁰⁰R³⁰⁰)N juntos forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-bencilpirrolidina o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente un nitrógeno de imina heterocíclico o heteroaromático, o un átomo de nitrógeno de tipo piridina [tal como un átomo de nitrógeno en piridina,
- 45



piridazina o pirazina], se puede N-oxidar para formar los N-óxidos que comprenden el grupo



- 5 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 Q¹ 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). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en el que Q¹ es un pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido, se puede oxidar (por ejemplo, en presencia de un reactivo oxidante adecuado tal como ácido m-cloroperoxibenzoico o en presencia de una enzima adecuada) para formar su correspondiente N-óxido en el que Q¹ se convierte en su correspondiente forma de N-óxido. Como otro ejemplo, un compuesto de Fórmula I en el que Q¹ es Q¹-101 se puede oxidar para formar su correspondiente N-óxido en el que Q¹-101 se convierte en Q¹-102.

Q¹-101Q¹-102

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "N-óxido o N-óxidos" se refiere a todas las formas posibles, y en particular a todas las formas estables, de N-óxido de los compuestos de amina (por ejemplo, compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en el presente documento, tales 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.
- 20 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) o en presencia de una enzima (por ejemplo, formando un N-óxido de los mismos como un metabolito). Un experto en la materia reconocerá fácilmente las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo las reacciones de N-oxidación.
- 25 Los ejemplos de N-óxidos de compuestos de Fórmula I incluyen aquellos en los que Q¹ de Fórmula I (por ejemplo, un pirimidinilo opcionalmente sustituido tal como Q¹-101) puede ser capaz de formar un N-óxido de los mismos.

- 30 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en 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, pese a que muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, tiene lugar un cambio de sólido aparente a un material con propiedades de líquido, el cual 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 característico 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").

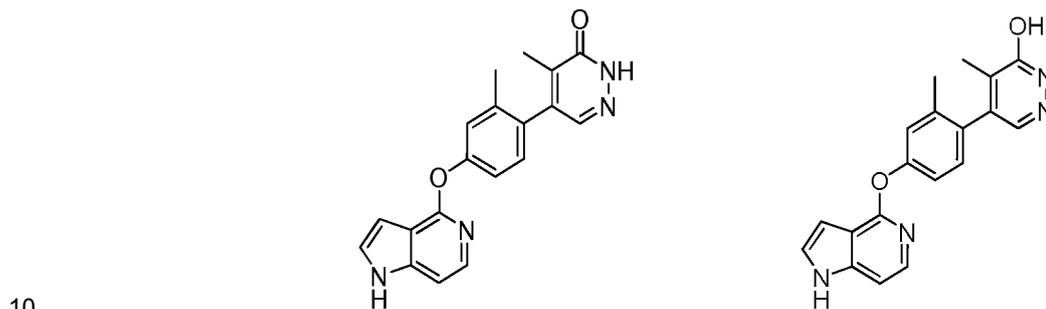
- 35 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, 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.

- 40 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de clatratos u otros complejos (por ejemplo, co-cristales), por ejemplo complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se describen 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. Los co-cristales se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares

- neutros que se unen entre sí a través de 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 moliendo físicamente los componentes conjuntamente; véase O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* 2004, 17, 1889-1896. Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 1269-1288.
- 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 en masa fundida o en 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).
- 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 sobre el cuerpo, convertirse 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).
- 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 materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).
- Por otra parte, determinados compuestos de Fórmula I pueden ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de Fórmula I.
- También se describen metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* con la administración del fármaco. Los ejemplos de metabolitos de compuestos de Fórmula I incluyen N-óxidos de compuestos de Fórmula I en los que Q^1 de Fórmula I puede ser capaz de formar un N-óxido de los mismos (por ejemplo, en los que Q^1 es un pirimidinilo opcionalmente sustituido tal como 4,6-dimetilpirimidin-5-ilo).
- 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 exhiben 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.
- 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 se pretende 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 atropisomería 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 tipos diferentes. Un tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) en el que se produce una forma de cristal homogéneo que contiene ambos enantiómeros en cantidades de equimolares. Otro tipo es una mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de

cristal en cantidades molares iguales o diferentes, comprendiendo cada una de ellas un único enantiómero.

5 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 ámbito 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 describen 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.

15 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, tales como ^{36}Cl , flúor, tales 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, tales como ^{35}S .

20 Algunos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. 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.

25 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.

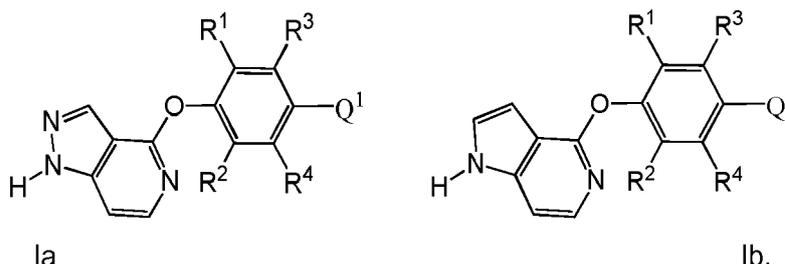
30 Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los compuestos o sales) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones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

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que X^1 es N.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que X^1 es CT^4 .

35 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que cada uno de T^1 y T^4 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, F, -CN, metoxi, fluoroalcoxi C_1 , metilo y fluoroalquilo C_1 . En una realización adicional, T^1 es H. En aún otra realización, T^4 es H.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula Ia o Ib:



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

5 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula lb.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que:

- 10 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;
- 10 cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, -N(R⁵)(R⁶) y -OR⁸;
- 15 cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, o cicloalquilo C₃₋₇;
- 15 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C_{3-e}, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y R⁸ es H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C_{3-e}, un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C_{3-e}, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 20 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que cada uno de R¹ y R² es independientemente H o halógeno. En una realización adicional, cada uno de R¹ y R² es independientemente H o F. En todavía otra realización, R¹ es H y R² es H o F. En aún otra realización, cada uno de R¹ y R² es H
- 25

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halógeno, -CN, metilo, haloalquilo C₁, metoxi o haloalcoxi C₁. En una realización adicional, cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H, halógeno, -CN, metilo o haloalquilo C₁. Aún en una realización adicional, R³ es H y R⁴ es H, F, Cl, -CN, metilo o haloalquilo C₁. Aún en una realización adicional, R³ es H y R⁴ es H, F o metilo. Aún en una realización adicional más, R³ es H y R⁴ es metilo.

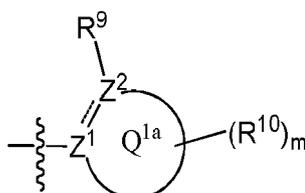
30

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que R¹ es H; R² es H o F; R³ es H y R⁴ es H, F, Cl, -CN, metilo o haloalquilo C₁. En una realización adicional, cada R¹, R² y R³ es H y R⁴ es H o metilo. Aún en una realización adicional, R⁴ es metilo.

35 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que cada uno de R² y R⁴ es independientemente H o halógeno.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que:

Q¹ es un resto de



40 ("Resto M^{1a}");
el anillo Q^{1a} es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene N;

— representa un enlace sencillo o doble enlace;
 cada uno de Z¹ y Z² es independientemente C o N;

R⁹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN, -N(R⁵)(R⁶), alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₇, en el que cada uno de los alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -

N(R⁵)(R⁶), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, oxo, tiono, 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,

(cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -S(=O)₂N(R⁵)(R⁶), -C(=O)-N(R⁵)(R⁶), -

C(=O)-R⁸, -C(=O)-OR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄,

(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄,

está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -S-(alquilo C₁₋₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄), ariloxi C₆₋₁₀, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ 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, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o R⁹ y el R¹⁰ adyacente junto con los dos átomos en el anillo en el anillo Q^{1a} a los que los mismos están unidos forman un anillo de benceno condensado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, cada uno sustituido

opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{10a} seleccionados independientemente;

cada R^{10a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es el Resto M¹ y Z¹ es C.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es el Resto M¹ y Z¹ es N.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ o el anillo Q^{1a} (cuando Q¹ es el Resto M¹) es un heteroarilo de 6 miembros que contiene N opcionalmente sustituido. En una realización adicional, cada uno de los átomos formadores de anillo del heteroarilo de 6 miembros se selecciona independientemente de entre N y C.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ o el anillo Q^{1a} (cuando Q¹ es el Resto M¹) es un piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, Q¹ o el anillo Q^{1a} es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, Q¹ o el anillo Q^{1a} es pirimidinilo sustituido con 1 o 2 alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CH₃).

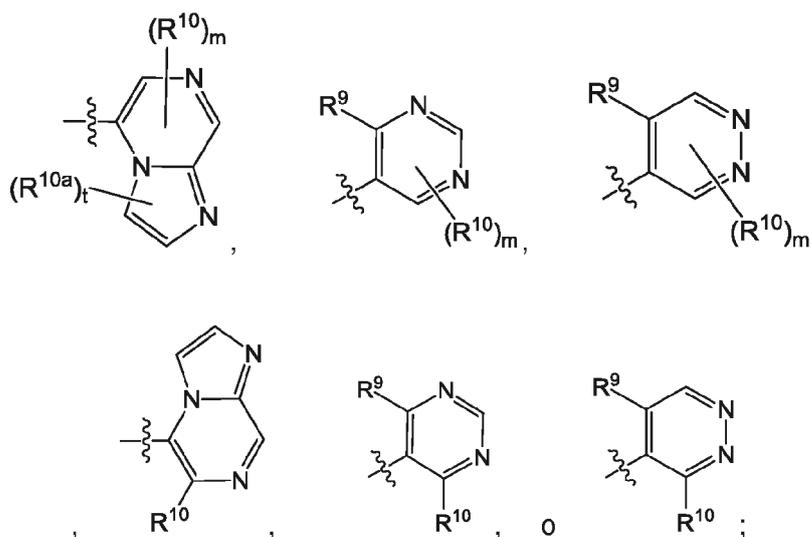
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es el Resto M¹ que se selecciona de entre el grupo que consiste en quinolinilo, isoquinolinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 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, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, isoxazolo[5,4-c]piridazinilo, isoxazolo[3,4-c]piridazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R¹⁰ y más opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10a}, o en el que el Resto M¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo, 1H-pirazolilo, 1H-pirrolilo, 4H-pirazolilo, 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 con R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁰.

En una realización adicional, el Resto M¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo y piridazinilo, cada uno sustituido con R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁰. Aún en una realización adicional, el Resto M¹ es pirimidinilo sustituido con R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁰.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es el Resto M¹ que se selecciona de entre el grupo que consiste en 3-oxo-2H-piridazinilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo y 1H-2-oxo-pirazinilo, cada uno sustituido con R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁰.

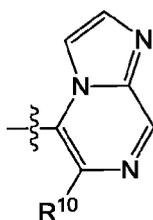
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que:

Q¹ es el Resto M¹ que es



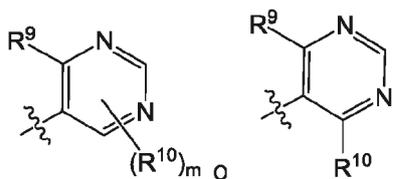
R^{10a} es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} ; y t es 0 o 1.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q^1 es el Resto M^1 que es

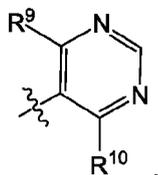


5

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q^1 es



En una realización adicional, Q^1 es

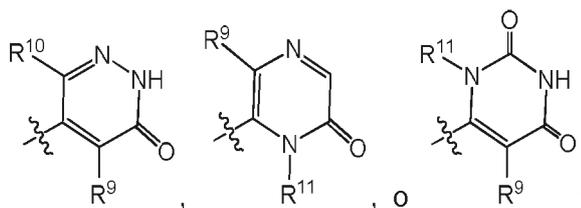


10

Aún en una realización adicional, Q^1 es 4,6-dimetilpirimidin-5-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que:

Q^1 es el Resto M^1 que es



y
 R¹¹ es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇. En una realización adicional, cada uno de R⁹ y R¹⁰ (o R¹¹) es independientemente alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CH₃).

5 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es 3-oxo-4,6-dimetil-(2H)piridazin-5-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es 2-oxo-1,5-dimetil-(1H)piridazin-6-ilo.

10 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que Q¹ es 2,4-dioxo-1,5-dimetil-(1H,3H)pirimidin-6-ilo.

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que R⁹ es alquilo C₁₋₄ o -CN. En una realización adicional, R⁹ es metilo, etilo o -CN. Aún en una realización adicional, R⁹ es metilo o -CN. Aún en una realización adicional, R⁹ es metilo.

15 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CN y -N(R⁵)(R⁶), en el que cada uno de R⁵ y R⁶ es independientemente H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇; o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄. En una realización adicional, cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en metilo, etilo y -N(R⁵)(R⁶), en el que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que los mismos están unidos forman azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄. Aún en una realización adicional, cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en metilo, etilo y azetidín-1-ilo, en el que el azetidín-1-ilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, halógeno (por ejemplo, F).

Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I (incluyendo un compuesto de Fórmula la o lb) en el que cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₄. En una realización adicional, cada R¹⁰ es metilo.

30 En una realización, la invención también proporciona uno o más de los compuestos descritos como Ejemplos 1-47 en la sección Ejemplos de la aplicación objeto y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
 (+)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 (-)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 35 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4,6-dimetil-5-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-1;
 40 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona,
 ENT-2 4-[4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 6-metil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzonitrilo;
 45 4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
 (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metoxifenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 50 (+)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;

4,6-dimetil-5-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona; y
1,5-dimetil-6-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de Fórmula I (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto). Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de Fórmula I (una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto) y que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de Fórmula I (una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto), que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional (tal como un agente antipsicótico o un agente anti-esquizofrénico descrito a continuación). En una realización, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anti-esquizofrénico como se describe a continuación.

15 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes inertes, agua y diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina de carga blanda y dura. Los ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el compuesto activo en los mismos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

20 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, encontrarse en una forma adecuada para su administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación prolongada, solución o suspensión, para su inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para su administración tópica como una pomada o crema o para su administración rectal como un supositorio.

25 Las formas de administración parenteral a modo de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.

30 La composición farmacéutica se puede encontrar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. Un experto en la materia apreciaría que la composición se puede formular en dosis subterapéuticas de tal modo que se prevén múltiple dosis.

35 En una realización, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de Fórmula I (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos) son moduladores de D1. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I es un agonista de D1 [es decir, que se une a (que tiene afinidad por) y que activa receptores de D1]. En algunas realizaciones, usando la dopamina como un agonista pleno de D1 de referencia, un compuesto de Fórmula I es un superagonista (es decir, un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima mayor que la del agonista de D1 endógeno, la dopamina, para un receptor de D1 y, por lo tanto, de exhibir una eficacia de más de aproximadamente un 100 %, por ejemplo un 120 %). En algunas realizaciones, usando la dopamina como un agonista pleno de referencia, un compuesto de Fórmula I es un agonista pleno de D1 (es decir, que tiene una eficacia de aproximadamente un 100 %, por ejemplo, un 90 %-100 %, en comparación con la de la dopamina). En algunas realizaciones, usando la dopamina como un agonista pleno de D1 de referencia, un compuesto de Fórmula I es un agonista parcial [es decir, un compuesto que tiene solo una eficacia parcial (es decir, menos de un 100 %, por ejemplo un 10 %-80 % o un 50 %-70 %) en un receptor de D1 en relación con el agonista pleno, la dopamina, a pesar de que el mismo se une a y activa un receptor de D1]. Un agonista de D1 (incluyendo superagonista, agonista pleno y agonista parcial) puede agonizar o agonizar parcialmente una 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 nM, 200 nM, 100 nM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 o 1 nM. En el presente documento se describe un procedimiento para modular (tal como agonizar o agonizar parcialmente) una actividad de receptor de D1 (o bien *in vitro* o bien *in vivo*), que comprende poner en contacto (incluyendo incubar) el receptor de D1 con un compuesto de Fórmula I (tal como uno seleccionado de entre los Ejemplos 1-47), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

También se describe un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

Los compuestos de Fórmula I usados para el tratamiento de un trastorno mediado por D1 también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

- 5 Los trastornos mediados por D1 (o asociados a D1) incluyen *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; discinesia tardía; enfermedad de Parkinson (incluyendo por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a EP); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia [por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a VIH, demencia asociada a la enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia asociada a fármacos (por ejemplo, demencia asociada a terapia por farmacoterapia tal como terapia con antagonista de D2)], delirio y deterioro cognitivo (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a DA o deterioro cognitivo asociado a EP) y deterioro cognitivo leve]; corea / enfermedad de Huntington; y síndrome de piernas cansadas (SPC)]; *trastornos psiquiátricos* [tales como deterioro cognitivo (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado a terapia por farmacoterapia (por ejemplo, terapia con antagonista de D2)); ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos de control de 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 {por ejemplo, depresión relacionada con la edad, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión postparto y depresión resistente al tratamiento (TRD)}); trastornos psicomotrices; trastornos psicóticos [incluyendo esquizofrenia (incluyendo, por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en 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); recaída en el abuso de fármacos, trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, comer compulsivamente, hiperfagia y pagofagia); trastorno del especto autista (por ejemplo, autismo); apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de la conducta y autismo)], *trastornos endocrinos* (tales como hiperprolactinemia), u otros trastornos
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35 Otra realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; discinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos {incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia asociada a fármacos (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a la terapia con antagonistas de D2), delirio y deterioro cognitivo leve)]; SPC; y corea / enfermedad de Huntington], *trastornos psiquiátricos* [tales como ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos de control de 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 psicomotrices; 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 (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de
- 40
- 45
- 50
- atención e hiperactividad, trastorno de la conducta y autismo)], o *trastornos endocrinos* (tales como 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, un ser humano), en el que el trastorno se selecciona de entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a DA, deterioro cognitivo asociado a EP, deterioro cognitivo asociado a terapia por farmacoterapia (por ejemplo, terapia con antagonista de D2), y deterioro cognitivo leve], trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), impulsividad, ludopatía, un trastorno de la conducta alimentaria (por ejemplo, anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, comer compulsivamente, hiperfagia y pagofagia), trastorno del especto autista, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a VIH, demencia de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal), síndrome de piernas cansadas (SPC), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno
- 55
- 60

- depresivo mayor (TDM), depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de la serotonina, abuso de sustancias y farmacodependencia, recaída en el abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, desatención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual post-ISRS), migraña, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular post-isquémica, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño y dolor.
- 5 Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia) o psicosis en un mamífero, por ejemplo un ser humano.
- 10 Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia) en un mamífero, por ejemplo un ser humano.
- 15 Otra realización de la invención incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a DA o deterioro cognitivo asociado a EP] 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 DA (por ejemplo, el tratamiento de un deterioro cognitivo asociado a DA), EP (por ejemplo, el tratamiento de un deterioro cognitivo asociado a EP), SPC, depresión o TDM en un mamífero, por ejemplo un ser humano.
- 20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Con referencia al tratamiento de un trastorno mediado por DI (por ejemplo, esquizofrenia), una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de aliviar en cierta medida (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con un trastorno mediado por DI (por ejemplo, esquizofrenia, o síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia).
- 25 El término "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal expresión, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, como se define "tratar" en el presente documento. La expresión "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.
- 30 La administración de los compuestos de Fórmula I se puede efectuar por cualquier procedimiento que posibilite la entrega de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intranasales, vías inhaladas, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.
- 35 En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar/efectuar por vías orales.
- Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, varias dosis divididas se pueden administrar con el tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto mamífero que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación de la invención vienen dictadas por una diversidad de factores tales como las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular a lograr. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I se pueden usar para tratar seres humanos.
- 40 Se ha de hacer notar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, las pautas posológicas específicas se deberían ajustar con 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 que se exponen en el presente documento son solo a modo de ejemplo y no tienen por objeto limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar en función de parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el aumento escalonado de dosis intra-paciente según determine el experto. La determinación de dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del
- 55

agente quimioterapéutico es bien conocida en la técnica pertinente y el experto la entendería englobada una vez sean proporcionadas las enseñanzas que se desvelan en el presente documento.

La cantidad del compuesto de Fórmula I administrado dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. En general, una dosificación eficaz se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto representaría una cantidad de aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 3500 mg/día, por ejemplo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin que causen ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

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 anti-esquizofrénico), o bien secuencial o bien simultáneamente. En el presente documento se describe el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula I y uno o más agente o agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación independientes o combinados en una única forma de dosificación. 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 (incluyendo un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el N-óxido); (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

- (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor de Adenosina A_{2a} tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;
- (ii) amiloide β (o fragmentos del mismo), 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 fragmentos del mismo), tales como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);
- (iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, la acumulación y la fibrilización de amiloide) tales como colostrina y bisnorcimserina (también conocida 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 tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);
- (viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo);
- (x) bloqueadores de los canales de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona (TASMAR);
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como cafeína;
- (xiii) corticosteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina tales como apomorfina (APOKYN);
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE, antagonista de dopamina D2 tal como Quetiapina);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de la dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);
- (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);
- (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, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- (xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), sola o junto con un inhibidor de DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));
- (xxiii) antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);
- (xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);
- (xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente el subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE);
- (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona oxima;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;
- (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);

- (xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, inhibidores de PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) e inhibidores de PDE 10 (por ejemplo, PDE10A) tales como papaverina;
- (xxx) otros inhibidores de PDE incluyendo (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, sildenafilo (VIAGRA, REVATIO));
- (xxxi) quinolinas tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);
- (xxxii) inhibidores de β -secretasa tales como WY-25105;
- (xxxiii) inhibidores de γ -secretasa tales como LY-411575 (Lilly);
- (xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}) tales como espiperona;
- (xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄) tales como PRX-03140 (Epix);
- (xxxvi) antagonistas del receptor de 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, tal como factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFCF; ERSOFERMIN), neurotrófina-3 (NT-3), cardiocitrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDG), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glía (FNDG), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentoflina;
- y similares.

El compuesto de Fórmula I se usa opcionalmente junto con otro agente activo. Un agente activo de ese tipo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico o un agente contra la enfermedad de Parkinson o un agente contra la enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, también se describe el tratamiento de 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 (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto) y que comprende adicionalmente administrar otro agente activo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, que no sea el compuesto de Fórmula I (incluyendo un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el N-óxido) que es útil para el tratamiento de un trastorno objeto. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antidepresivos, antipsicóticos (tales como anti-esquizofrénicos), analgésicos, contra la enfermedad de Parkinson, agentes anti-DIL (discinesia inducida por levodopa), contra la enfermedad de Alzheimer y anti-ansiedad. Los ejemplos de clases particulares de antidepresivos que se pueden usar junto con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas del receptor de NK-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), inhibidores de monoamina oxidasa reversible (IMAOOR), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC), antagonistas del adrenergico α y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Los ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepinina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos adecuados de la recaptación de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de monoamina oxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina y tranilciclopamina. Los ejemplos de inhibidores de monoamina oxidasa reversibles adecuados incluyen moclobemida. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Los ejemplos de anti-depresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes contra la enfermedad de Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor de NMDA tales como memantina; e inhibidores de colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Los ejemplos de clases adecuadas de agentes anti-ansiedad que se pueden usar junto 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 corticotropina (FLC). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} adecuados incluyen buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina. Los agonistas de nicotina acetilcolina adecuados incluyen ispronidina, vareniclina 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 metílico o etílico), un inhibidor de DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista del receptor de Adenosina A_{2a} [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina), un agonista de 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 sarizotán], un inhibidor de monoamina

oxidasa (MAO) [tal como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), bexlofaxona, 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 tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona], un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) [tal como amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloerina (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 anti-esquizofrénicos incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina o iloperidona.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos) se pueden usar junto con uno o más agentes anti-esquizofrénicos adicionales que son descritos en el presente documento. Cuando se usa una terapia de combinación, los uno o más agentes anti-esquizofrénicos adicionales se pueden administrar secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, el agente anti-esquizofrénico adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anti-esquizofrénico adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anti-esquizofrénico adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior).

También se describe una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de esquizofrenia en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior), como se ha definido anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (por ejemplo de uno a tres) agentes anti-esquizofrénicos tales como ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina o iloperidona, en el que las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un todo son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia.

También se describe una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad de Parkinson en un mamífero (incluyendo el deterioro cognitivo asociado a EP), incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior), como se ha definido anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), junto con uno o más (por ejemplo de uno a tres) agentes contra la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA, en el que las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un todo son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se entenderá que los compuestos de Fórmula I mostrados anteriormente no se limitan al enantiómero particular que se muestra, sino que también incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los compuestos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánicas conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas de síntesis posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden realizarse con disolventes adecuados, que pueden ser seleccionados fácilmente por el experto en la materia 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, es decir, temperaturas que pueden variar 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 ser seleccionados por el experto en la materia.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y la desprotección de diversos de diversos grupos químicos. La necesidad de la protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados, puede ser fácilmente determinada 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, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

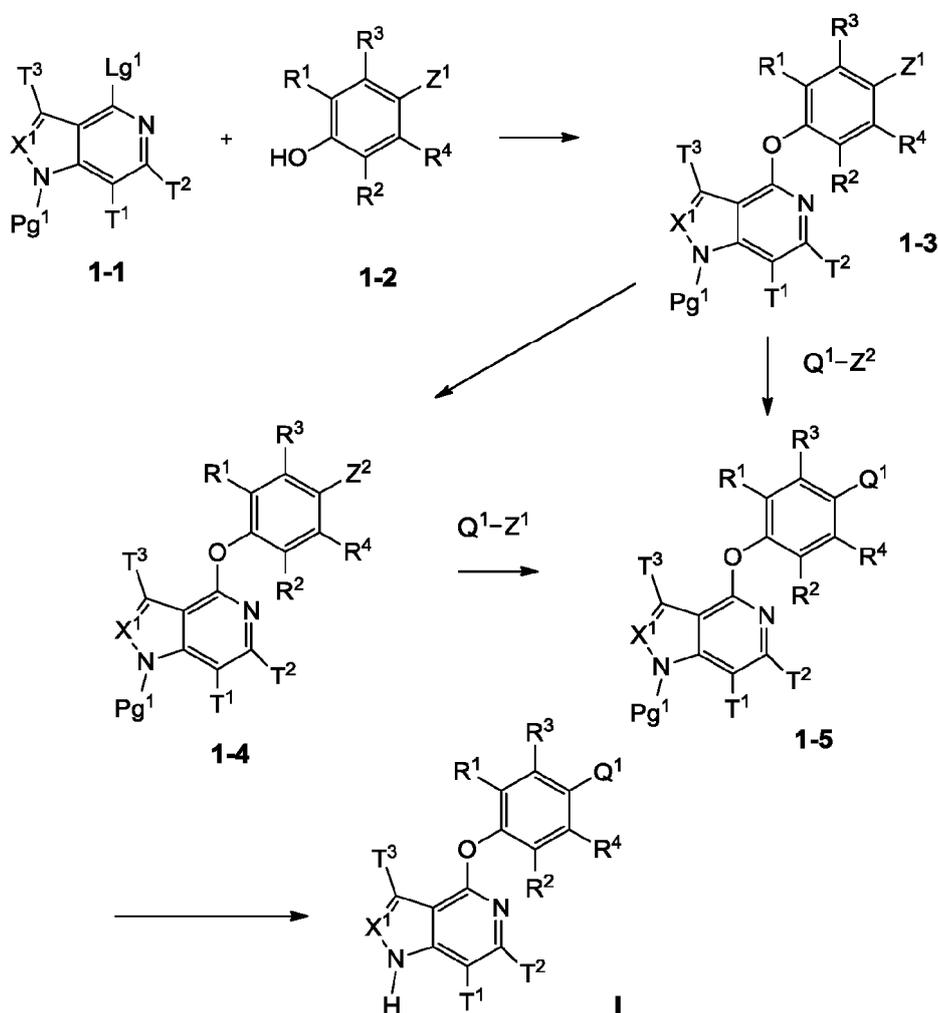
Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia de infrarrojos, 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 con los siguientes esquemas de reacción y el análisis adjunto. A menos que se indique otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , T^1 , T^2 , T^3 , Q^1 , y X^1 , y la Fórmula I estructural en los esquemas de reacción y el análisis que siguen son como se han definido anteriormente. En general los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos 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 los ejemplos proporcionados en el presente documento (incluyendo las descripciones correspondientes) son únicamente para ilustración.

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 los que Lg^1 es un grupo saliente adecuado tal como halo (por ejemplo, Cl o Br) y Pg^1 es un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM) o 2-tetrahidropirano (THP)] y **1-2** [en los 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 por 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** en condiciones adecuadas. El acoplamiento puede lograrse, 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. Como alternativa, puede utilizarse 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, una mezcla de un compuesto de Fórmula **1-1** y un compuesto de Fórmula **1-2** se puede calentar en presencia de una base (tal como Cs_2CO_3), un catalizador de metal [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, y un ligando (tal como BINAP) en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de Fórmula **1-3** puede hacerse reaccionar posteriormente con un compuesto de Fórmula $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ [en el que Z^2 puede ser Br; $\text{B}(\text{OH})_2$; $\text{B}(\text{OR})_2$ en el que cada R es independientemente H o alquilo C_{1-6} o en el que los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ; o similares] mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. Como alternativa, un compuesto de Fórmula **1-3** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **1-4** (en el que Z^2 se define como anteriormente). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula **1-3** (en el que Z^1 es halógeno, tal como Br) puede convertirse en un compuesto de Fórmula **1-4** [en el que Z^2 es $\text{B}(\text{OH})_2$; $\text{B}(\text{OR})_2$ en el que cada R es independientemente H o alquilo C_{1-6} o en el que los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido 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, esta reacción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **1-3** (en el 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 el que Z^1 es halógeno, tal como Br) puede convertirse en un compuesto de Fórmula **1-4** (en el que Z^2 es un resto triarilquiltina) mediante procedimientos alternativos a los descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. En este ejemplo, esta reacción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **1-3** (en el que Z^1 es halógeno, tal como Br) con un hexaarilquiltidestannano [tal como hexametildiostannano] en presencia de un catalizador de paladio [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)] en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de Fórmula **1-4** se puede hacer reaccionar entonces con un compuesto de Fórmula $\text{Q}^1\text{-Z}^1$ (en el que Z^1 se define como anteriormente) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula $\text{Q}^1\text{-Z}^1$ están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos descritos en el presente documento o 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 $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ 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 un ácido aril o heteroaril borónico o éster borónico de Fórmula $\text{Q}^1\text{-Z}^2$ y una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un disolvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF). Se añade un catalizador de paladio, tal como 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. Como alternativa, cuando Z^1 es halógeno o triflato y Z^2 es

trialquilestaño, puede usarse un acoplamiento Stille [V. Farina y col., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula 1-3 (en el que Z¹ es bromuro, yoduro o triflato) puede combinarse con un compuesto de Fórmula Q¹-Z² (en el que el compuesto Q¹-Z² es un compuesto de estannano Q¹) en presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente orgánico adecuado tal como tolueno, y la reacción se puede calentar. Cuando Z¹ es Br, I o triflato y Z² 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 el que Z¹ es bromuro, yoduro o triflato) puede transmetalarse mediante tratamiento con de 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 THF 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 calentarse a de 50 °C 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. El compuesto de Fórmula 1-5 puede desprotegerse entonces, usando unas condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg¹, para obtener un compuesto de Fórmula I. Ninguna de estas reacciones se limita al empleo del disolvente, base, catalizador o ligando descrito anteriormente, como muchas otras condiciones pueden usarse.

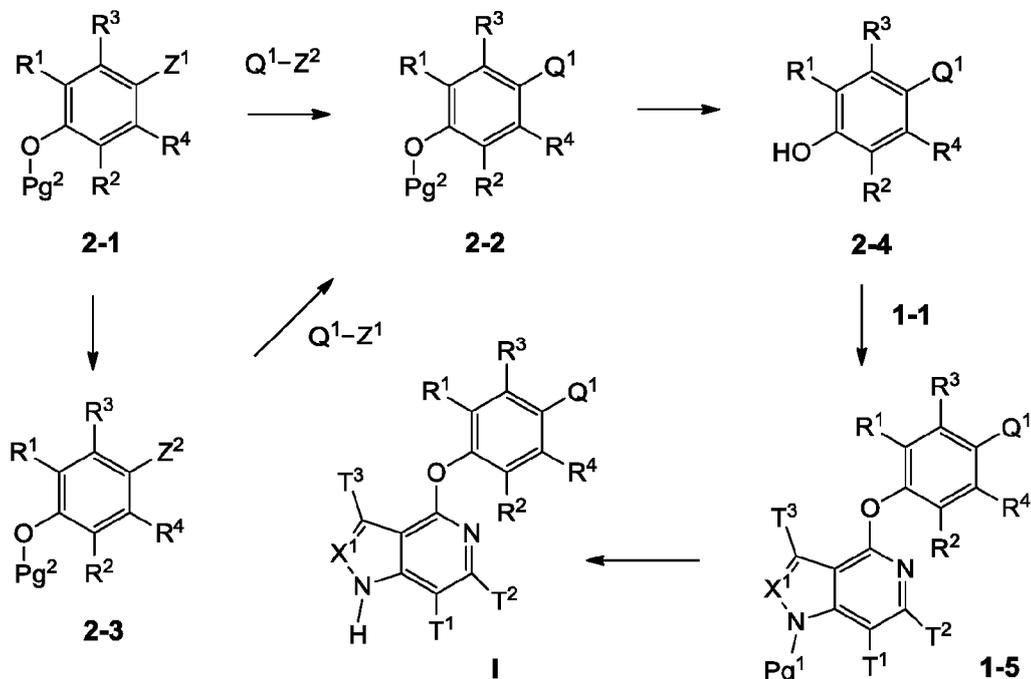
Esquema 1



El esquema 2 también se refiere a la 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 los que Pg² es un grupo protector adecuado tal como metilo, bencilo, THP o trisopropilsililo (TIPS)] están disponibles en el mercado o pueden realizarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto de Fórmula 2-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 2-2 ya sea directamente o después de la conversión a un compuesto de Fórmula 2-3 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Entonces, un compuesto de Fórmula 2-2 puede desprotegerse, usando unas condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg², 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 1-5. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas a las descritas para la preparación de un

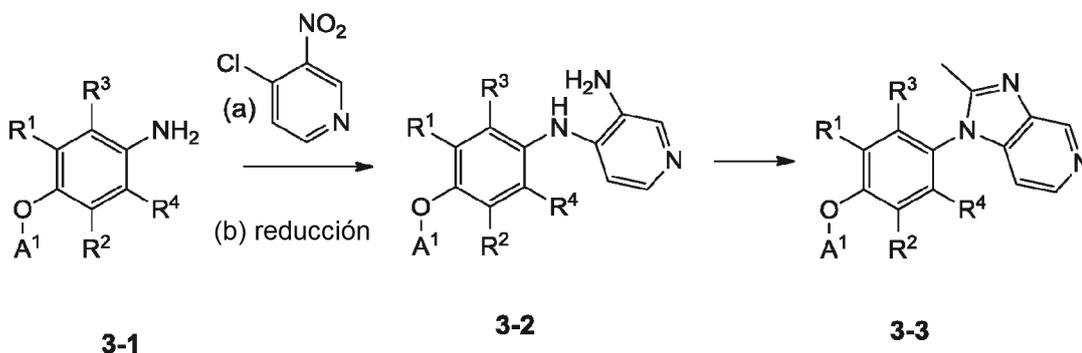
compuesto de Fórmula 1-3 en el Esquema 1. Entonces, un compuesto de Fórmula 1-5 puede desprotegerse, usando unas condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg¹, para obtener un compuesto de Fórmula I.

Esquema 2

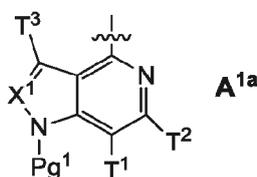


- 5 El esquema 3 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 3-3 (en el que A¹ es o bien Pg² como se ha definido anteriormente o bien un resto de Fórmula A^{1a}), que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto 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
- 10 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. La reducción posterior del grupo nitro para proporcionar un compuesto de Fórmula 3-2 puede lograrse mediante, por ejemplo,
- 15 hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como metanol. Las presiones de hidrógeno adecuadas para la reacción anteriormente mencionada se encuentran típicamente entre 1 atm y 4 atm. Un compuesto de Fórmula 3-2 se puede calentar entonces con anhídrido acético y ortoformiato de trietilo para obtener un compuesto de Fórmula 3-3.

Esquema 3

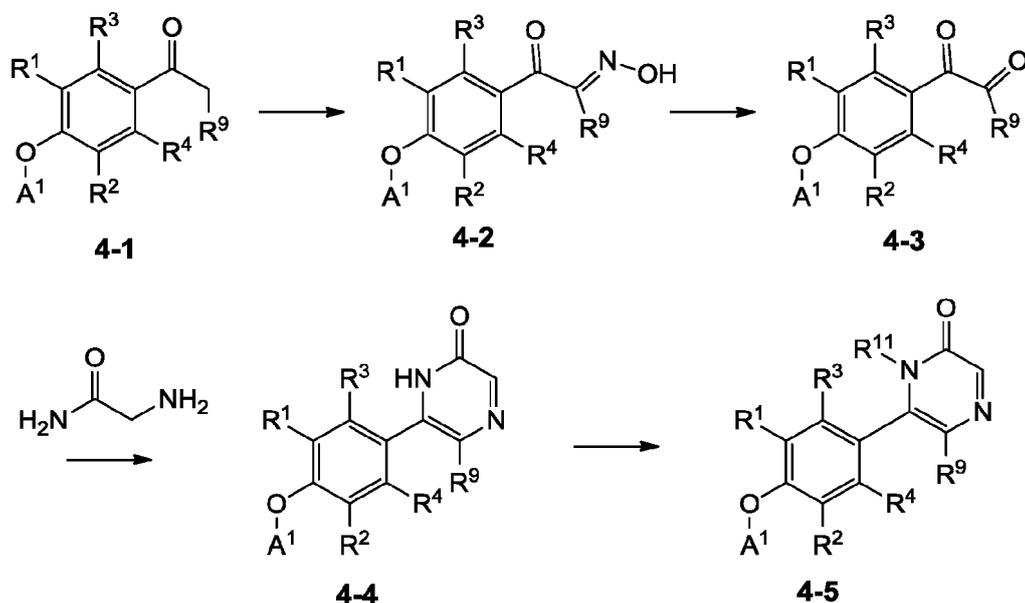


A¹ es Pg² o un resto de A^{1a}:



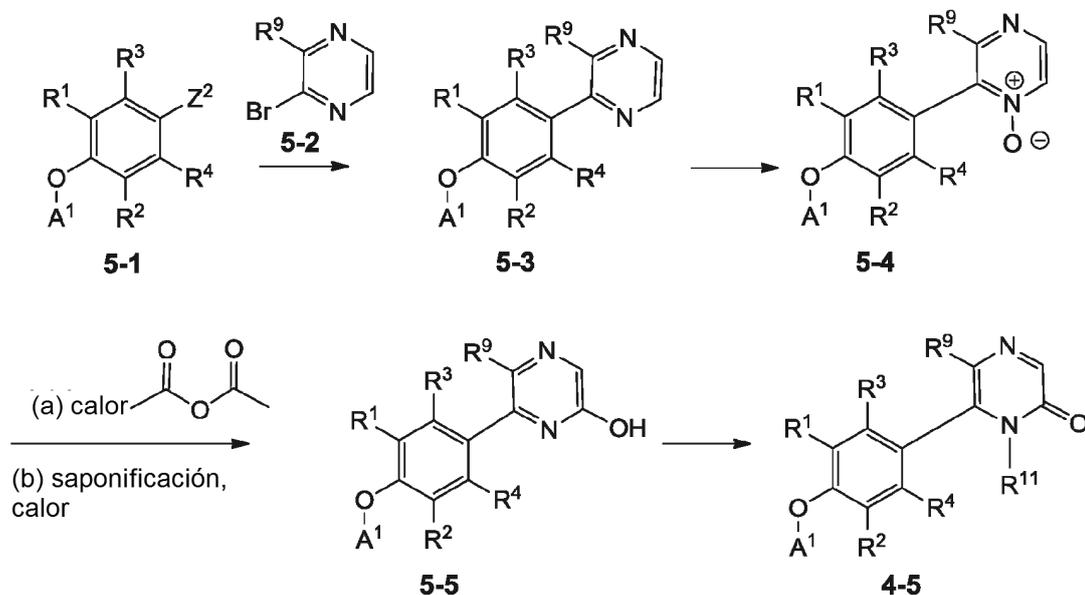
El esquema 4 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 4-4 o 4-5 (en el que R⁹ es tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo), que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 4, los compuestos de 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 una arilcetona de Fórmula 4-1 con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isoamilo) en presencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico). La oxima resultante de Fórmula 4-2 puede convertirse en la dicetona de Fórmula 4-3 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). Las dicetonas de Fórmula 4-3 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 4-4. La alquilación del nitrógeno de la pirazinona para obtener un compuesto de Fórmula 4-5 se puede lograr por tratamiento de un compuesto de Fórmula 4-4 con una base [tal como LDA, LHMDs, y similares] y un compuesto de la fórmula R¹¹-Z³ [en el que Z³ es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, metanosulfonato, y similares y en el que R¹¹ es por ejemplo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)]. Los disolventes de reacción adecuados típicamente se pueden seleccionar de entre disolventes apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano o THF.

Esquema 4



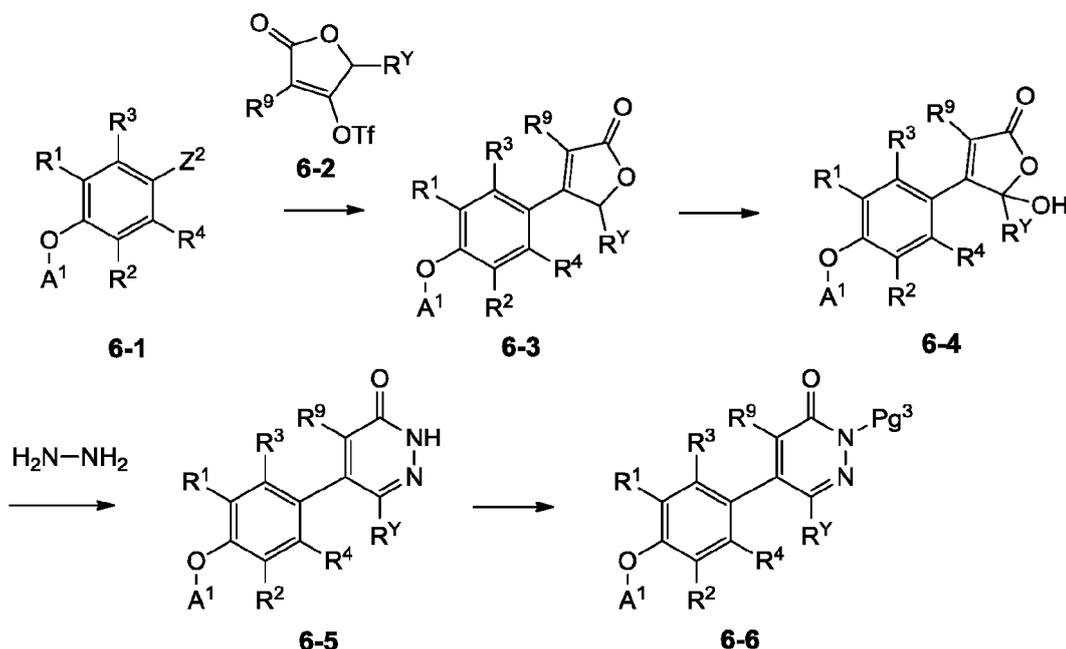
Como alternativa, un compuesto de Fórmula 4-5 se puede preparar como en el Esquema 5 [en el que R^{11} es, por ejemplo, H o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)], que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 5, los compuestos de Fórmula 5-1 y 5-2 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 5-3 se puede preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de Fórmula 5-1 con un compuesto de Fórmula 5-2. El acoplamiento anteriormente mencionado se puede lograr haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 5-1 con un compuesto de Fórmula 5-2 en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico), un catalizador adecuado [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)], y un disolvente adecuado (tal como etanol). Un compuesto de Fórmula 5-3 se puede hacer reaccionar con anhídrido maleico y peróxido de hidrógeno en un disolvente (tal como diclorometano) para proporcionar un compuesto de Fórmula 5-4, que puede contener una mezcla de regioisómeros de N-óxido. Un compuesto de Fórmula 5-5 se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula 5-4 mediante calentamiento con anhídrido acético; el producto inicial se puede saponificar usando una base (tal como NaOH) en un disolvente polar adecuado (tal como agua o metanol). Un compuesto de Fórmula 4-5 se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula 5-5 por reacción con una base adecuada (tal como LDA, LHMDs y similares), bromuro de litio, y un compuesto de la fórmula $R^{11}-Z^3$ (en el que Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, metanosulfonato, y similares). Los disolventes de reacción adecuados típicamente se pueden seleccionar de entre disolventes apróticos polares (tales como DMF, 1,4-dioxano o THF).

Esquema 5



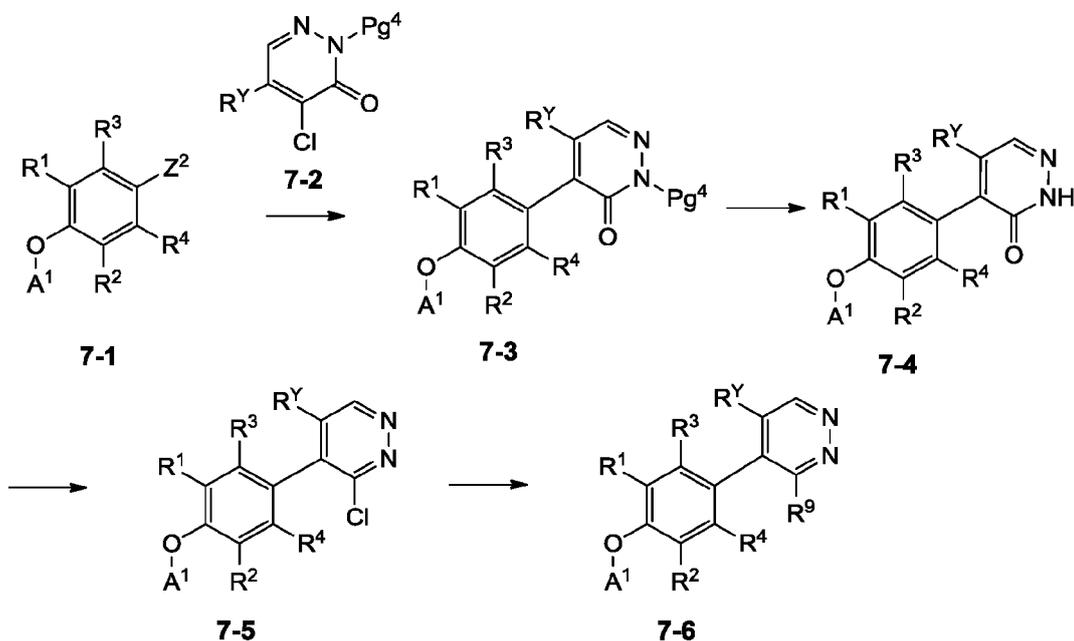
El esquema 6 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula **6-6** [en el que R^y es H o R^{10} (tal como alquilo C_{1-3} , por ejemplo metilo) y Pg^3 es un grupo protector adecuado, tal como THP], que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 6, los compuestos de Fórmula **6-1** y **6-2** 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**. El acoplamiento anteriormente mencionado se puede lograr haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **6-1** con un triflato de Fórmula **6-2** en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico), un catalizador adecuado [tal como acetato de paladio (II)], un ligando adecuado (tal como triciclohexilfosfina) y, opcionalmente, un catalizador de transferencia de fase adecuado tal como cloruro de tetrabutilamonio. Los disolventes de reacción adecuados típicamente se pueden seleccionar de entre disolventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano o THF. Un compuesto de Fórmula **6-3** se puede hacer reaccionar con de 1 a 5 equivalentes de una base adecuada (tal como DBU) en una atmósfera de oxígeno para obtener un compuesto de Fórmula **6-4**. Los disolventes de reacción adecuados típicamente se pueden seleccionar de entre disolventes apróticos polares tales como DMF, 1,4-dioxano o THF. 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. Un compuesto de Fórmula **6-5** se puede convertir en un compuesto adecuadamente protegido de Fórmula **6-6** usando procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 6



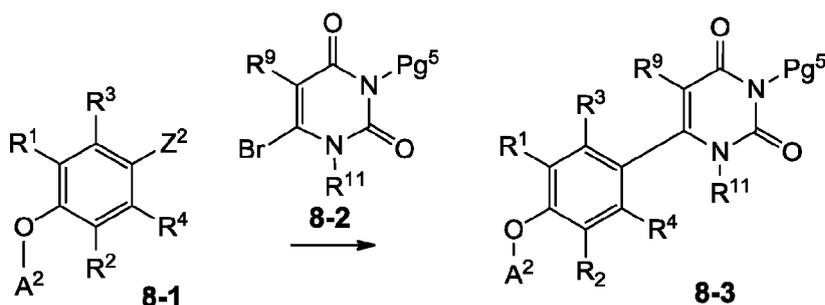
El esquema 7 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 7-6 [en el que R^Y es H o R^{10} (tal como alquilo C_{1-3} , por ejemplo metilo)], que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 7, los compuestos de Fórmula 7-1 y 7-2 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 se puede preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de Fórmula 7-1 con un compuesto de Fórmula 7-2 [en el que Pg^4 es un grupo protector adecuado tal como THP]. El acoplamiento anteriormente mencionado se puede lograr mediante el calentamiento de un compuesto de Fórmula 7-1 con 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)]. Los disolventes de reacción adecuados típicamente se pueden seleccionar de entre disolventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano o THF. Un compuesto de Fórmula 7-4 puede obtenerse mediante la retirada del grupo protector Pg^4 , por ejemplo, tratando un compuesto de Fórmula 7-3 (en el que Pg^4 es, por ejemplo, THP) con HCl en un disolvente alcohólico (tal como 2-propanol). El tratamiento de un compuesto de Fórmula 7-4 con oxiclورو de fósforo a temperatura elevada puede proporcionar un compuesto de Fórmula 7-5. 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 se puede hacer reaccionar con trimetilaluminio y un catalizador de paladio adecuado [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O)] en 1,4-dioxano para proporcionar un compuesto de Fórmula 7-6 (en el que el R^9 recién introducido es metilo).

Esquema 7



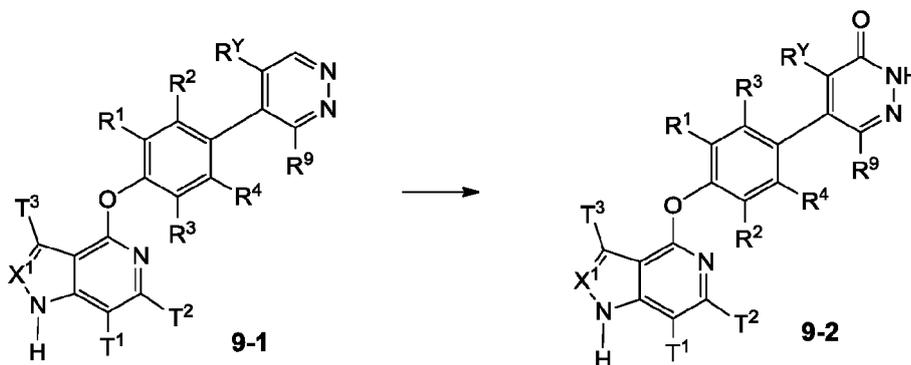
El esquema 8 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 8-3 [en el que R⁹ es por ejemplo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo); R¹¹ es por ejemplo H o alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo); y Pg⁵ es un grupo protector adecuado (por ejemplo, SEM, Boc o benciloximetil acetal (BOM)); A² es H o Pg²; y Pg² es un grupo protector adecuado (por ejemplo, metoximetilo (MOM) o bencilo)], que se puede usar en el Esquema 2 como intermedio/material de partida para la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 8, los compuestos de Fórmula 8-1 y 8-2 están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 8-3 se puede preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de Fórmula 8-1 con un compuesto de Fórmula 8-2. El acoplamiento anteriormente mencionado se puede lograr mediante el calentamiento de un compuesto de Fórmula 8-1 con un compuesto de Fórmula 8-2 en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico) y un catalizador adecuado (tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)).

Esquema 8



Como alternativa, un compuesto de Fórmula I también se puede preparar por modificación enzimática (tal como una oxidación microbiana) de un compuesto relacionado de Fórmula I. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 9, la incubación de un compuesto de Fórmula I {por ejemplo, en el que Q¹ es un resto que se puede oxidar, tal como un piridazinilo opcionalmente sustituido en un compuesto de Fórmula 9-1 [en el que R⁹ es H o R¹⁰ (tal como alquilo C₁₋₃, por ejemplo metilo)]} con *Pseudomonas putida* durante un tiempo de reacción de entre 24 y 96 horas en un tampón adecuado puede proporcionar un compuesto alternativo de Fórmula I (por ejemplo, en el que Q¹ es un piridazinilo opcionalmente sustituido en un compuesto de Fórmula 9-2).

Esquema 9



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, R⁸, R⁹, R¹⁰, Q¹, etc., pueden hacerse modificaciones adicionales si se desea y/o es apropiado, 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 en una amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que a su vez se puede reducir a un alcohol, que a su vez puede modificarse adicionalmente. Como 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⁻). Como otro ejemplo, un -S- puede oxidarse a -S(=O)- y/o -S(=O)₂-. Como 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 R³, R⁴, R⁹, R¹⁰, etc.) puede convertirse en un resto amida, sulfonamida, urea o tiourea haciendo reaccionar el mismo 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 más de tales modificaciones. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse en otro compuesto de Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De manera 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, tales como R³, R⁴, R⁹, R¹⁰, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el transcurso del esquema de síntesis descrito en el presente documento, si se desea y/o es apropiado. 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 de síntesis. Como otro ejemplo, un grupo NH₂ puede protegerse mediante un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) o Boc; la conversión de nuevo en el grupo NH₂ puede realizarse en una etapa posterior del procedimiento de síntesis por medio de desprotección.

Como se usa en el presente documento, la expresión "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 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 contiene 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. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva 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.

5 Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alqueno o alqueno (alqueno), son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales ya conocidas por los expertos en la materia, 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.

10 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 entonces simplemente convertir este 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 la presente 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.

20 Si el compuesto de la invención 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 ácido pamoico [es decir, ácido 4,4'-metanodibis(3-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico)], 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.

30 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 de sodio y de potasio. 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 la presente 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 evaporando entonces la solución resultante a sequedad, por ejemplo a presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de alcohol inferior de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos, y entonces 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:

- 45 (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
 50 (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.

55 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.

5 Aunque ambas de las formas cristalinas presentes en una mezcla racémica pueden tener unas propiedades físicas casi 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 materia - véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

10 También se describen 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 las sales farmacéuticamente aceptables 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 lo contrario.

15 También se describen profármacos que, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia 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.

20 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, liofilización, secado por aerosol o secado evaporativo. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

25 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 el presente 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.

30 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).

35 Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, para que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas 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.

45 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropil metil celulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metil celulosa 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 puede 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.

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

55

- 5 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.
- 10 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes, 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 emolientes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.
- 15 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.
- 15 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.
- 20 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 disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.
- 25 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco o en forma de masa fundida, congelarse en forma de masa fundida o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.
- La formulación de comprimidos se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- 30 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 emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- 35 El compuesto de Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables 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.
- 40 El polímero de formación de película se puede seleccionar de entre proteínas, polisacáridos naturales o hidrocoloides sintéticos y se encuentra típicamente presente en el intervalo del 0,01 al 99 % en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80 % en peso.
- Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.
- 45 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 liofilización o aplicación de vacío.
- 50 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.
- 55 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.

- Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables 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, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.
- 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.
- 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 pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando liberación modificada del principio 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 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también se pueden administrar 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 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (o bien solos; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales 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 prolongar la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.
- Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la dispensación por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aerosol.
- Cápsulas (realizadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropil metil celulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o un 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 encontrarse en forma de 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 accionamiento y el volumen de accionamiento 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, pueden 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 se puede administrar en una dosis única 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.
- 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.
- 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, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.
- 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.
- 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 su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.
- 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.
- Dado que la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/afecciones descritas en el presente documento con una combinación de principios activos que pueden administrarse por separado, también se describe 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. 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.
- Un ejemplo de tal kit es un así 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 rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que deben empacarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material 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 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 varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda de memoria debe reflejar esto.

En otra realización específica, 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 la 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. Los expertos en la materia reconocerán inmediatamente una diversidad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" cuando se hace referencia 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 intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, que incluyen disolventes anhidros en donde 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 notificarán 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 utilizados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar atropisómeros (o atropenantiómeros) de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los atropisómeros separados se designan como ENT-1 y ENT-2, de acuerdo con su orden de elución). En algunos ejemplos, 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 sentido dextrógiro se designó como atropisómero (+) [o el atropenantiómero (+)] y un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en sentido levógiro se designó como atropisómero (-) [o el atropenantiómero (-)].

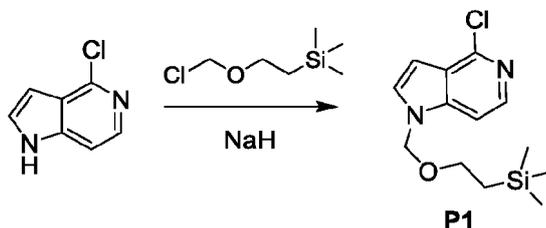
Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a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

PREPARACIONES

Las preparaciones P1-P8 describen preparaciones de algunos materiales de partida o intermedios usados para la preparación de determinados compuestos de la invención.

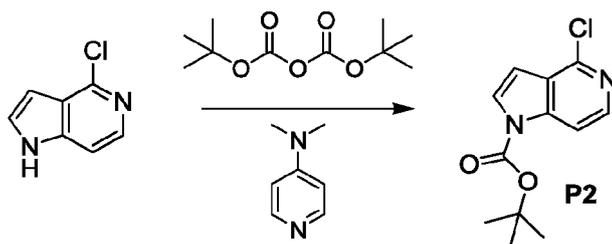
Preparación P1

4-Cloro-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (P1)



Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (98 %, 2,0 g, 13 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se
 5 añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite, 1,03 g, 25,8 mmol) en porciones durante 5 minutos, y la mezcla de
 reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió entonces cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
 (3,40 ml, 19,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y la agitación se continuó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla
 de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio; la capa acuosa se extrajo dos veces
 10 con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se
 concentraron *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 10 % al 20 % de acetato de etilo en heptano)
 proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,64 g, 9,33 mmol, 72 %. CLEM *m/z* 283,0
 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 5,8, 0,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H),
 6,69 (dd, *J* = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,46 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 2H), 0,89 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

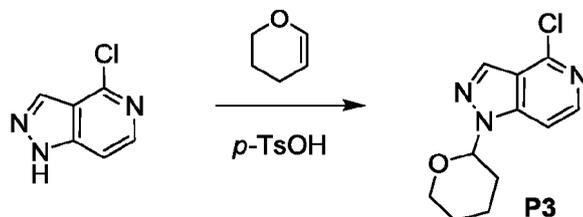
Preparación P2

15 4-Cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (P2).

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (99 %, 650 mg, 2,95 mmol) a una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina
 (300 mg, 1,97 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (97 %, 124 mg, 0,984 mmol) en acetonitrilo (3 ml), y la mezcla de
 20 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío*, y el
 residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano)
 para dar como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 410 mg, 1,62 mmol, 82 %.
 CLEM *m/z* 253,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,95 (d a, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*
 = 3,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 1,70 (s, 9H).

Preparación P3

25 4-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (P3)

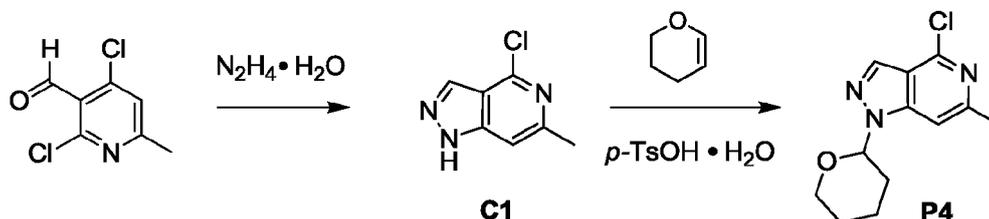


Se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (2,4 g, 13 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (99 %, 45 ml, 520
 mmol) secuencialmente a una suspensión de 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (20,0 g, 130 mmol) en diclorometano
 (400 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, en ese momento se
 30 lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se
 filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: 10 %, entonces 30 %,
 entonces 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco.
 Rendimiento: 27,51 g, 115,7 mmol, 89 %. CLEM *m/z* 238,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J* = 6,0 Hz,
 1H), 8,16 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 5,73 (dda, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,72-
 3,80 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 3H).

35

Preparación P4

4-Cloro-6-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (P4)



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-6-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (C1).

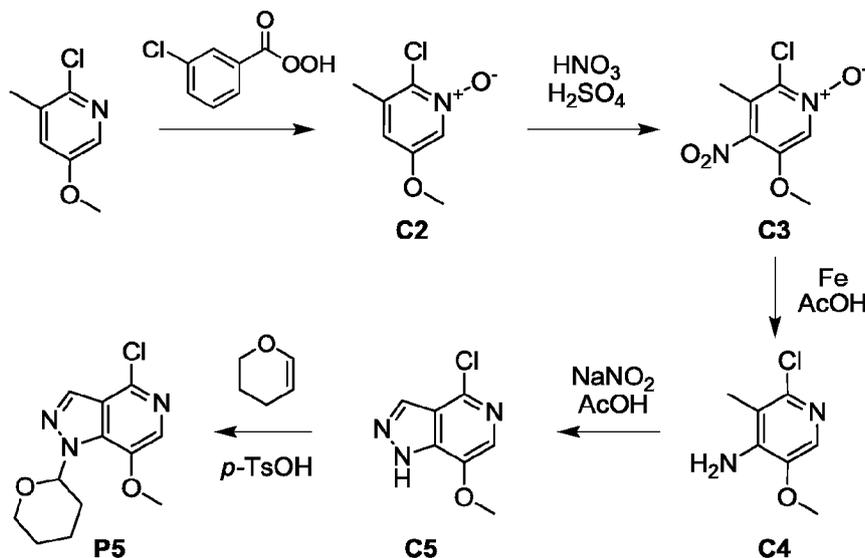
- 5 A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpiridina-3-carbaldehído (12 g, 63 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se añadió hidrazina monohidrato (9,52 g, 0,190 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se suspendió en agua (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo (2 x 250 ml), entonces se suspendió en cloroformo (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró. La suspensión de cloroformo se repitió dos veces para
- 10 proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,7 g, 40 mmol, 63 %. CLEM m/z 168,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,70 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de P4.

- Se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (29 mg, 0,15 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (99 %, 205 μl, 2,39 mmol) secuencialmente a una suspensión de C1 (250 mg, 1,49 mmol) y tamices moleculares de 4Å en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, en ese momento se filtró, se concentró *al vacío*, y se lavó tres veces con heptano. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 20 % al 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 65 mg, 0,26 mmol, 17 %. CLEM m/z 252,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,08 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,06-2,2 (m, 2H).
- 20

Preparación P5

4-Cloro-7-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (P5)



Etapa 1. Síntesis de 1-óxido de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpiridina (C2).

- 25 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (70 %, 695 mg, 2,82 mmol) a una solución de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpiridina (370 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 10 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 370 mg, 2,13 mmol, 91 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
- 30

Etapa 2. Síntesis de 1-óxido de 2-cloro-5-metoxi-3-metil-4-nitropiridina (C3).

Se añadió ácido nítrico concentrado (2,5 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de **C2** (350 mg, 2,02 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. La mezcla resultante se neutralizó a pH 6 - 7 con solución acuosa saturada de carbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron 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 amarillo claro. Rendimiento: 370 mg, 1,69 mmol, 84 %. CLEM *m/z* 219,0, 221,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 2-cloro-5-metoxi-3-metilpiridin-4-amina (C4).

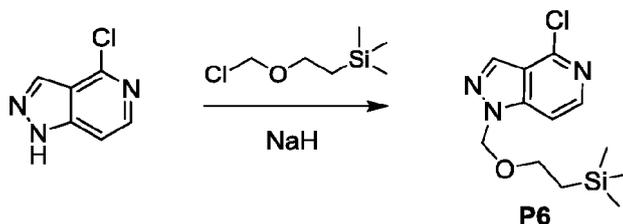
Se añadió polvo de hierro (700 mg, 12 mmol) a una solución de **C3** (350 mg, 1,60 mmol) en ácido acético (8 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora, entonces se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de Celite y de un lavado minucioso de el lecho de filtro con acetato de etilo y metanol, los filtrados combinados se concentraron *al vacío*. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 50 % a 75 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 240 mg, 1,39 mmol, 87 %. CLEM *m/z* 173,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 4-cloro-7-metoxi-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (C5).

Una solución de nitrito sódico (98 %, 326 mg, 4,63 mmol) en agua (0,6 ml) se añadió a una solución de **C4** (200 mg, 1,16 mmol) en ácido acético (8 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se hubiera enfriado a temperatura ambiente, se concentró *al vacío*, se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo 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. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 25 % al 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 140 mg, 0,763 mmol, 66 %. CLEM *m/z* 184,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

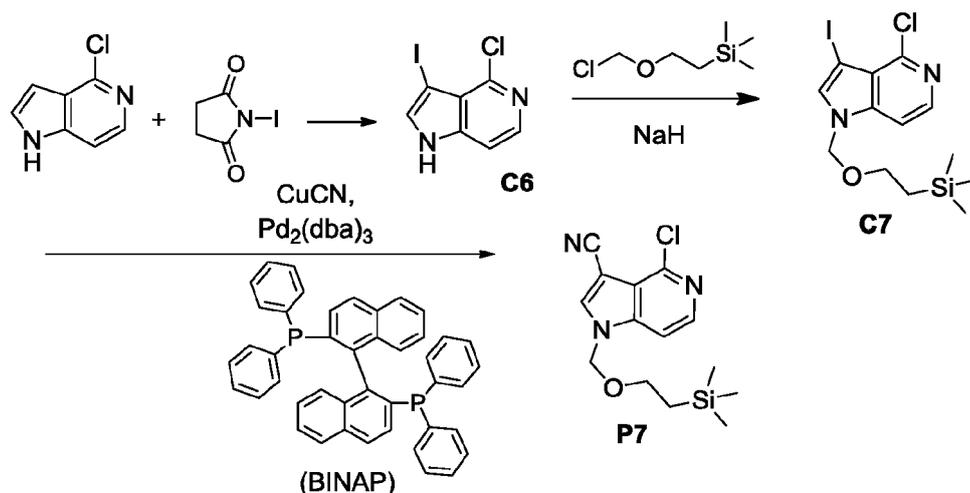
Etapa 5. Síntesis de P5.

C5 se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina **P3** en la Preparación **P3**. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro, que solidificó tras de un periodo de reposo. Rendimiento: 120 mg, 0,448 mmol, 41 %. CLEM *m/z* 268,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,12 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,12 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,5-1,8 (m, 3H).

Preparación P6**4-Cloro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (P6)**

4-Cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **P1** en la Preparación **P1**. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 686 mg, 2,42 mmol, 50 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

Preparación P7**4-Cloro-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-3-carbonitrilo (P7)**



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (C6).

Se añadió *N*-yodosuccinimida (1,3 g, 5,8 mmol) a una solución a 0 °C de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (0,60 g, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (0 % al 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 900 mg, 3,2 mmol, 82 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (C7).

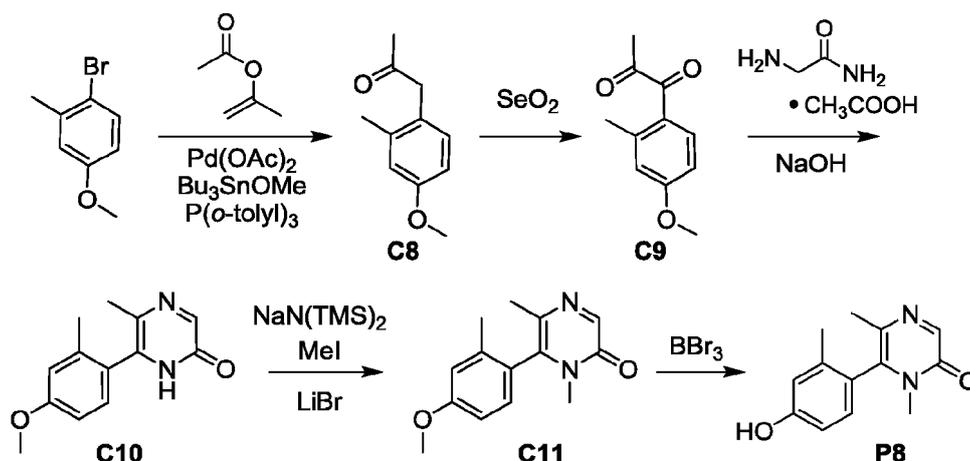
A una solución a 0 °C de **C6** (900 mg, 3,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 168 mg, 4,2 mmol). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (592 mg, 3,55 mmol) a la mezcla fría. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico adicional (56 mg, 1,4 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo adicional (197 mg, 1,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 650 mg, 1,59 mmol, 50 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,44-3,50 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de P7.

A una mezcla de **C7** (1,2 g, 2,9 mmol) y cianuro de cobre (I) (540 mg, 6,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (275 mg, 0,300 mmol) y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenil-fosfano) (BINAP, 540 mg, 0,87 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a 110 °C durante 18 horas, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 20 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 380 mg, 1,2 mmol, 41 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Preparación P8

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



Etapa 1. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-2-ona (C8).

Se realizaron cuatro lotes de este experimento (4 x 250 g de sustrato). Tributyl(metoxi)estannano (400 g, 1,24 mol), 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (250 g, 1,24 mol), prop-1-en-2-il acetato (187 g, 1,87 mol), acetato de paladio (II) (7,5 g, 33 mmol) y tris(2-metilfenil)fosfano (10 g, 33 mmol) se agitaron juntos en tolueno (2 l) a 100 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con solución acuosa de fluoruro potásico (4 M, 400 ml) y se agitó durante 2 horas a 40 °C. La mezcla resultante se diluyó con tolueno (500 ml) y se filtró a través de Celite; el lecho de filtro se lavó minuciosamente con acetato de etilo (2 x 1,5 l). La fase orgánica procedente de los filtrados combinados se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento combinado: 602 g, 3,38 mol, 68 %. CLEM *m/z* 179,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propano-1,2-diona (C9).

C8 (6,00 g, 33,7 mmol) y dióxido de selenio (7,47 g, 67,3 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (50 ml) y se calentaron a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite; el filtrado se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10 % en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo brillante. Rendimiento: 2,55 g, 13,3 mmol, 39 %. CLEM *m/z* 193,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d a, mitad de cuadruplete AB, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dda, mitad del patrón ABX, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s a, 3H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona (C10).

C9 (4,0 g, 21 mmol) y acetato de glicinamida (2,79 g, 20,8 mmol) se disolvieron en metanol (40 ml) y se enfriaron a -10 °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 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, se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) proporcionó 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. CLEM *m/z* 231,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa 4. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (C11)

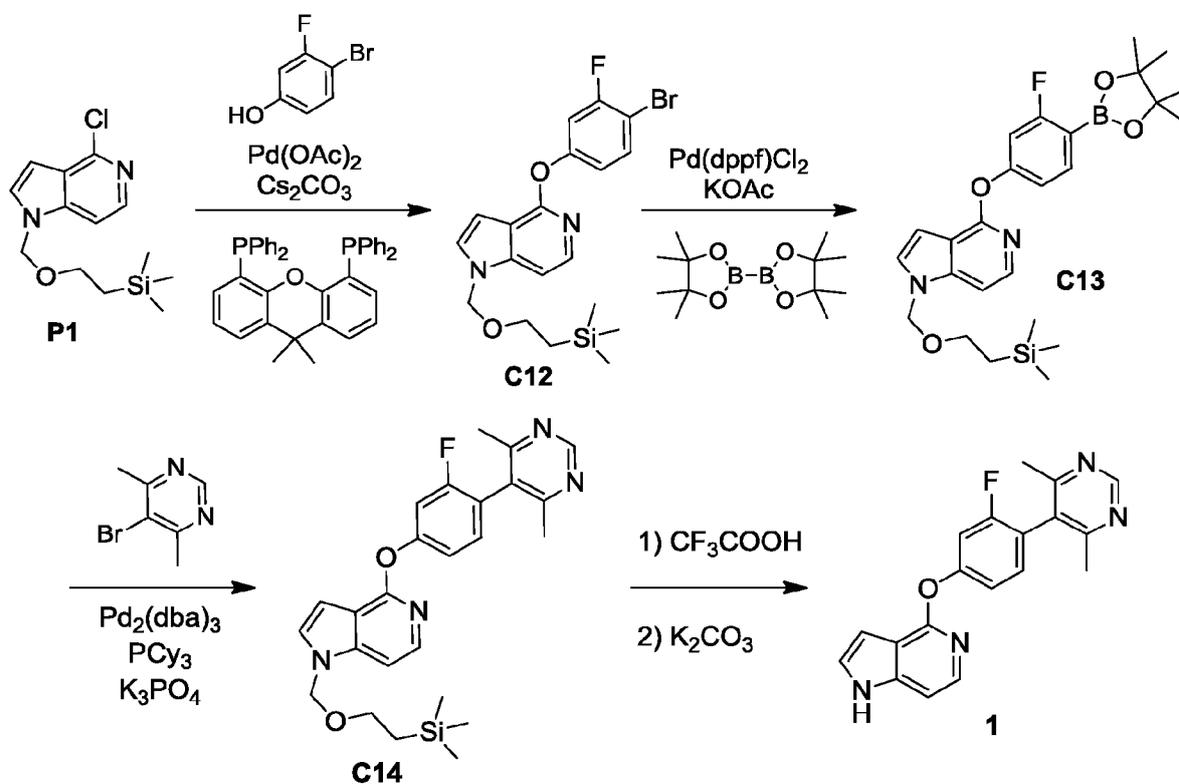
C10 (de la etapa anterior, 1,9 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 ml). Se añadieron bromuro de litio (0,86 g, 9,9 mmol) y bis(trimetilsilil)amida sódica (95 %, 1,91 g, 9,89 mmol), y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,635 ml, 10,2 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces 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 orgánicas combinadas 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 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó 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, CDCl₃) 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).

Etapa 5. Síntesis de P8.

A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de C11 (1,8 g, 7,37 mmol) en diclorometano (40 ml) se 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 se llevó a pH 7 mediante 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 (dda, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,06 (s a, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 1

15 4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (**1**)

**Etapa 1. Síntesis de 4-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (C12).**

Una mezcla de P1 (2,9 g, 10 mmol), 4-bromo-3-fluorofenol (3,4 g, 18 mmol), acetato de paladio (II) (168 mg, 0,748 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,87 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio (9,8 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 10:1) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,6 g, 3,7 mmol, 37 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,5, 8,0$ Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 9,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridina (C13).

Una mezcla de C12 (1,2 g, 2,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,38 g, 5,43 mmol), acetato potásico (0,8 g, 8 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (150 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 15:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 0,94 g,

1,9 mmol, 70 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,9, 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 0,90 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

5 **Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (C14).**

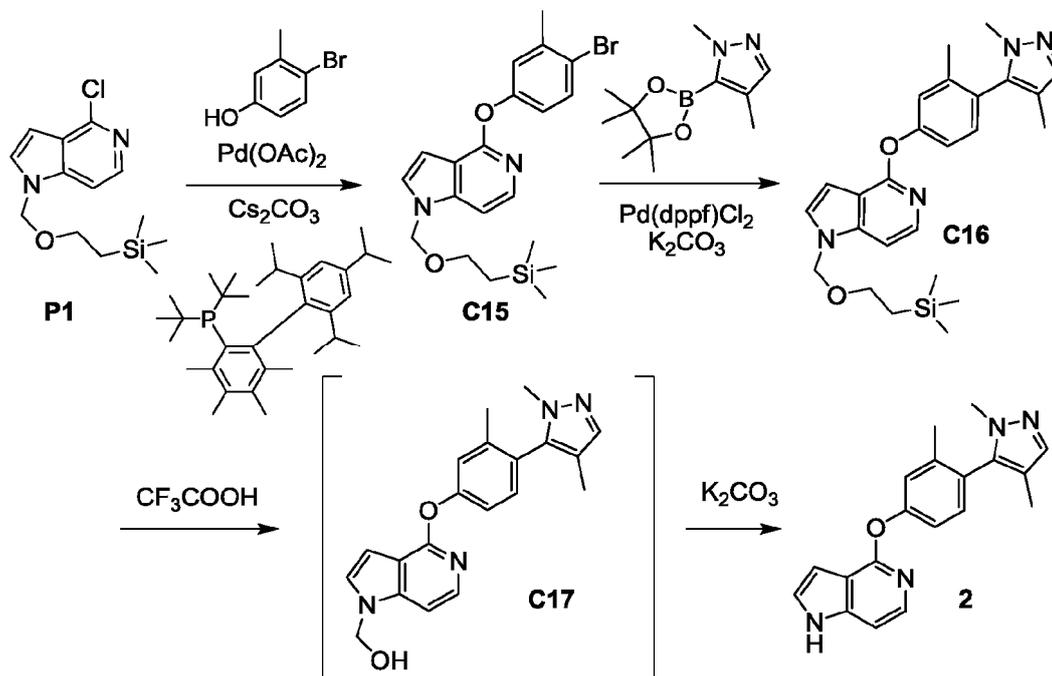
Una mezcla de C13 (427 mg, 0,881 mmol), 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (150 mg, 0,802 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (O) (147 mg, 0,160 mmol), triciclohexilfosfina (90 mg, 0,32 mmol) y fosfato potásico (341 mg, 1,61 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) que contenía 5 gotas de agua se calentó a 120 °C durante 2 horas con irradiación de microondas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo) para dar el producto, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 180 mg, 0,387 mmol, 48 %. CLEM m/z 465,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

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

Una solución de C14 (180 mg, 0,387 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió carbonato potásico sólido (1 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Synergi C18, 4 μm ; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: B del 18 % al 28 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 114 mg, 0,341 mmol, 88 %. CLEM m/z 334,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,39 (s, 6H).

Ejemplo 2

4-[4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (2)



25 **Etapa 1. Síntesis de 4-(4-bromo-3-metilfenoxi)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (C15).**

P1 (326 mg, 1,15 mmol), 4-bromo-3-metilfenol (216 mg, 1,15 mmol), di-*tert*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (97 %, 114 mg, 0,230 mmol), acetato de paladio (II) (95 %, 19,1 mg, 80,8 μmol) y carbonato de cesio (1,13 g, 3,47 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (7 ml) en un tubo sellable, y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite, se concentró *al vacío* y se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano). El producto se obtuvo en forma de un aceite que aún contenía parte del material de partida de fenol. Rendimiento: 395 mg, < 0,91 mmol, < 79 %. CLEM m/z 434,9 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), solo picos del producto: δ 7,91 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (dda, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,92-0,97 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina (C16).

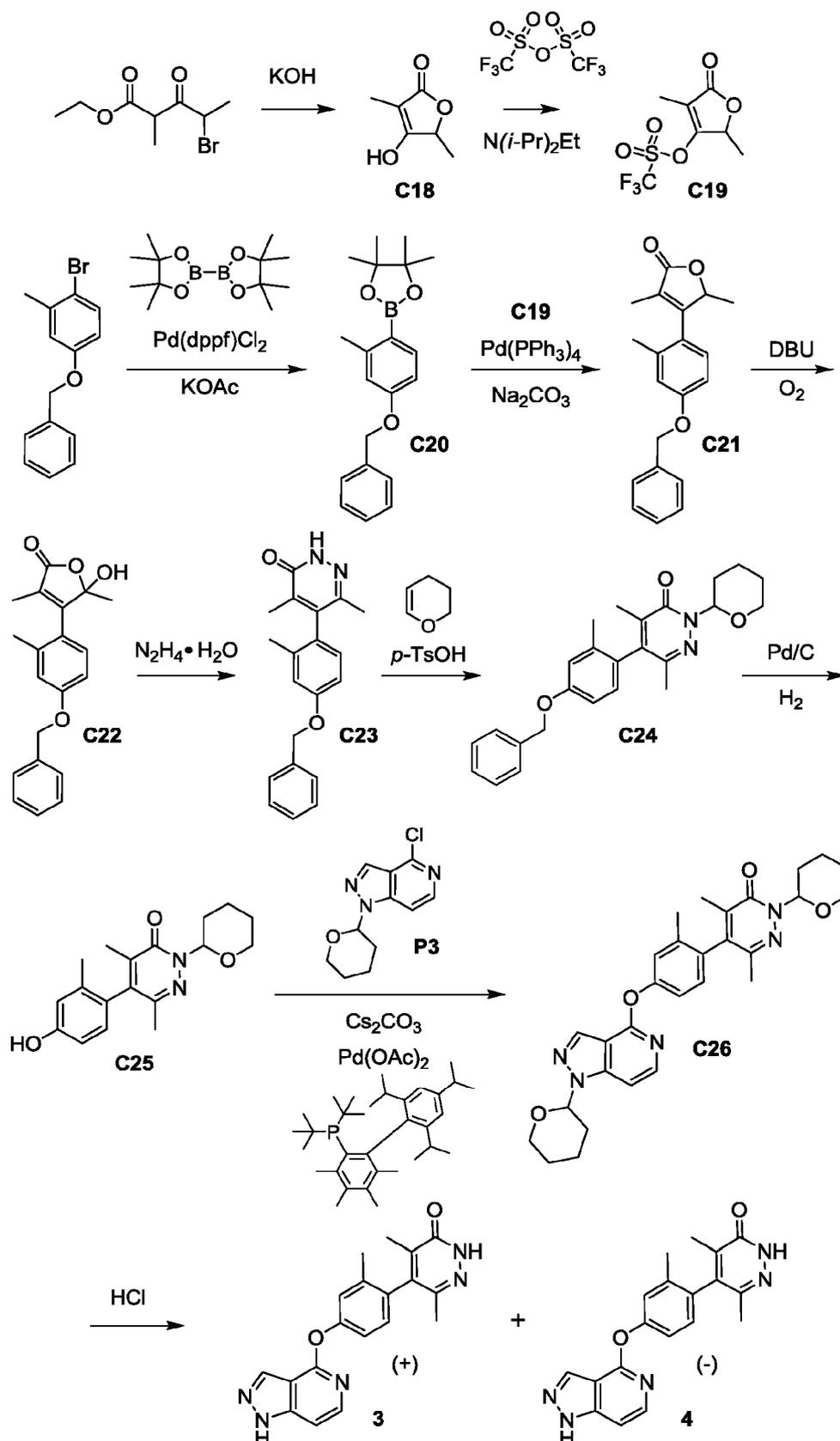
A una mezcla de **C15** (100 mg, 0,231 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (56 mg, 0,25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25,6 mg, 0,0350 mmol) y carbonato potásico (97 mg, 0,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 hora; después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina o sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color rojo. Rendimiento: 51 mg, 0,11 mmol, 48 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d a, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dda, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 0,85-0,91 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrol[3,2-c]piridina (2).

Una solución de **C16** (51 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar {4-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il}metanol (**C17**) (38 mg, 100 %), que se combinó con carbonato potásico (100 mg), acetonitrilo (2 ml) y agua (0,3 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 80 - 85 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida; la purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina o sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:3) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 16 mg, 50 μmol, 45 %. CLEM *m/z* 318,9 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Ejemplos 3 y 4

(+)-4,6-Dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (**3**) y (-)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (**4**)



Etapa 1. Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (**C18**).

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 1

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 saturó 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 retiraron por filtración y 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 solidificar. Entonces, se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido oleoso (60,2 g). Después de la adición de una mezcla 3:1 de heptano y éter dietílico (300 ml) y agitación vigorosa durante 10 minutos, el sólido se recogió por filtración para proporcionar 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 (C19)

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (23,7 ml, 140 mmol) en porciones a una solución de **C18** (15,0 g, 117 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (99 %, 24,8 ml, 140 mmol) en diclorometano (500 ml) a -20 °C, a una tasa suficiente para mantener la temperatura interna de la reacción por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C, y se dejó calentar gradualmente a 0 °C a lo largo de 5 horas. La mezcla de reacción se pasó entonces 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 en forma de 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).

Etapas 3. Síntesis de 2-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (C20).

Bencil 4-bromo-3-metilfenil éter (19 g, 69 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7,5 g, 10,2 mmol), acetato potásico (26,9 g, 274 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (20 g, 79 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (500 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite; el filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un gel de color amarillo. Rendimiento: 15 g, 46 mmol, 67 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 6,76-6,82 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Etapas 4. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C21).

C19 (5,0 g, 19 mmol), **C20** (7,48 g, 23,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,22 g, 1,92 mmol) y carbonato sódico (4,07 g, 38,4 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: éter de petróleo / acetato de etilo 10:1, entonces 5:1) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,8 g, 19 mmol, 100 %. RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,49 (m, 5H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (d a, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dda, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (qq, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,78 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas 5. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-5-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C22).

Una solución de **C21** (5,4 g, 18 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 13,3 g, 87,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se enfrió a -60 °C. Se burbujeó oxígeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos a -60 °C; la solución se agitó entonces a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 5:1) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 3,5 g, 11 mmol, 61 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) picos característicos: δ 7,33-7,49 (m, 5H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).

Etapas 6. Síntesis de 5-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (C23).

Una mezcla de **C22** (3,5 g, 11 mmol) e hidrato de hidrazina (85 % en agua, 1,9 g, 32 mmol) en n-butanol (60 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la eliminación de los compuestos volátiles a presión reducida, el residuo se agitó con acetato de etilo (20 ml) durante 30 minutos, tras lo cual la filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,0 g, 6,2 mmol, 56 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (s a, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Etapas 7. Síntesis de 5-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C24).

Una mezcla de **C23** (1,04 g, 3,25 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (12,3 g, 1,46 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (59,4

mg, 0,652 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Entonces, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una goma, que se supuso que era una mezcla de atropisómeros diastereoméricos a partir del espectro de RMN ¹H. Rendimiento: 560 mg, 1,38 mmol, 42 %. CLEM *m/z* 405,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,33-7,49 (m, 5H), 6,83-6,95 (m, 3H), 6,12-6,17 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,15-4,24 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,02 y 2,04 (2 s, total 3H), 1,98 y 1,98 (2 s, total 3H), 1,89 y 1,89 (2 s, total 3H).

Etapa 8. Síntesis de 5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C25).

Se añadió paladio (10 % sobre carbono, 1,16 g, 1,09 mmol) a una solución de **C24** (1,47 g, 3,63 mmol) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se hidrogenó (50 psi (0,34 MPa)) en un agitador Parr durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el lecho de filtro se aclaró con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *al vacío* y se trituraron con heptano, dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco, que se evaluó que era una mezcla de atropisómeros diastereoméricos a partir del espectro de RMN ¹H. Rendimiento: 1,01 g, 3,21 mmol, 88 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 6,74-6,85 (m, 3H), 6,12-6,17 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 1,99 y 2,01 (2 s, total 3H), 1,97 y 1,98 (2 s, total 3H), 1,89 y 1,89 (2 s, total 3H).

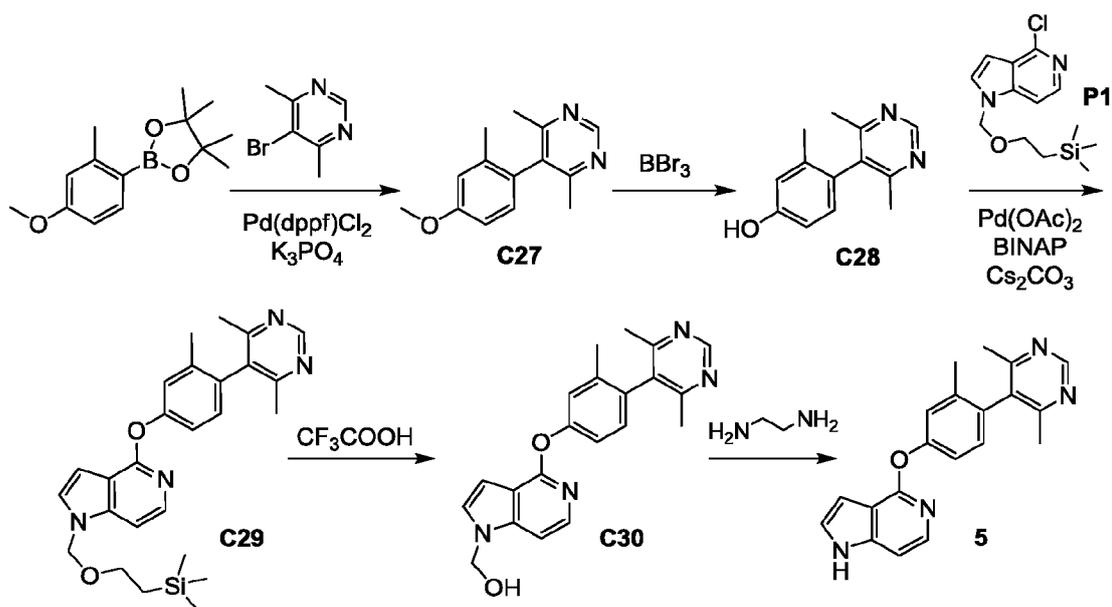
Etapa 9. Síntesis de 4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxi]fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C26).

Se añadió carbonato de cesio (2,06 g, 6,32 mmol) a una solución de **P3** (550 mg, 2,31 mmol) y **C25** (662 mg, 2,10 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). Después de la adición de acetato de paladio (II) (48 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se introdujo di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (97 %, 210 mg, 0,42 mmol), y la mezcla de reacción se purgó brevemente con nitrógeno, entonces se calentó a 100 °C durante 3,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se hubiera enfriado y filtrado a través de Celite, el lecho de filtro se aclaró minuciosamente con acetato de etilo, y los filtrados combinados se concentraron *al vacío*. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: 10 %, entonces 30 %, entonces 50 %, entonces 90 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color castaño, que se evaluó que era una mezcla de atropisómeros diastereoméricos a partir de su espectro de RMN ¹H. Rendimiento: 690 mg, 1,34 mmol, 58 %. CLEM *m/z* 516,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), [7,04 (d, *J* = 8,2 Hz) y 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz), total 1H], 6,16 (d a, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 2H), 3,73-3,85 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 1H), 2,04 (s a, 3H), 1,95 (2 s, total 3H). **Etapa 10. Síntesis de (+)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (3) y (-)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (4).**

C26 (807 mg, 1,56 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (80 ml) y diclorometano (80 ml). Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 39,0 ml, 156 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La trituración con éter dietílico proporcionó 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona racémica en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 396 mg, 1,14 mmol, 73 %. CLEM *m/z* 348,1 [M+H⁺]. La separación en atropenantiómeros se realizó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:3). El primer producto de elución, obtenido en forma de un sólido de color blanquecino, que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo de compuesto 3. Rendimiento: 155 mg, 0,446 mmol, 28 %. CLEM *m/z* 348,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,22 (dda, mitad del patrón ABX, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, mitad de cuatriplete AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). Tiempo de retención: 5,47 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:3; Caudal: 2,5 ml/minuto). El segundo producto de elución, también un sólido de color blanquecino, que mostró una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo de compuesto 4. Rendimiento: 159 mg, 0,458 mmol, 29 %. CLEM *m/z* 348,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,22 (dda, mitad del patrón ABX, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, mitad de cuatriplete AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). Tiempo de retención: 5,86 minutos ((condiciones de HPLC idénticas a las usadas para el Ejemplo 3 anterior).

Ejemplo 5

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



Etapas 1. Síntesis de 5-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,6-dimetilpirimidina (C27).

Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (5 g, 6 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30 g, 120 mmol), 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (22,5 g, 120 mmol) y fosfato potásico (76,3 g, 359 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y agua (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, tras lo cual se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 25 g, 110 mmol, 92 %. CLEM m/z 229,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,99 (s, 3H).

Etapas 2. Síntesis de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenol (C28).

Se añadió tribromuro de boro (3,8 ml, 40 mmol) gota a gota a una solución de **C27** (3,0 g, 13 mmol) en diclorometano (150 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces 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 el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,2 g, 5,6 mmol, 43 %. CLEM m/z 215,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

Etapas 3. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina (C29).

A una mezcla de **C28** (390 mg, 1,82 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadió **P1** (566 mg, 2,0 mmol), acetato de paladio (II) (40 mg, 0,18 mmol), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (224 mg, 0,360 mmol) y carbonato de cesio (1,76 g, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas, tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol 70:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color rojo. Rendimiento: 620 mg, 1,35 mmol, 74 %. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,39 (d a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, mitad de cuatriplete AB, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 0,85-0,91 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Etapas 4. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]metanol (C30).

Una solución de **C29** (430 mg, 0,93 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % a 9 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 330 mg, 0,92 mmol, 99 %.

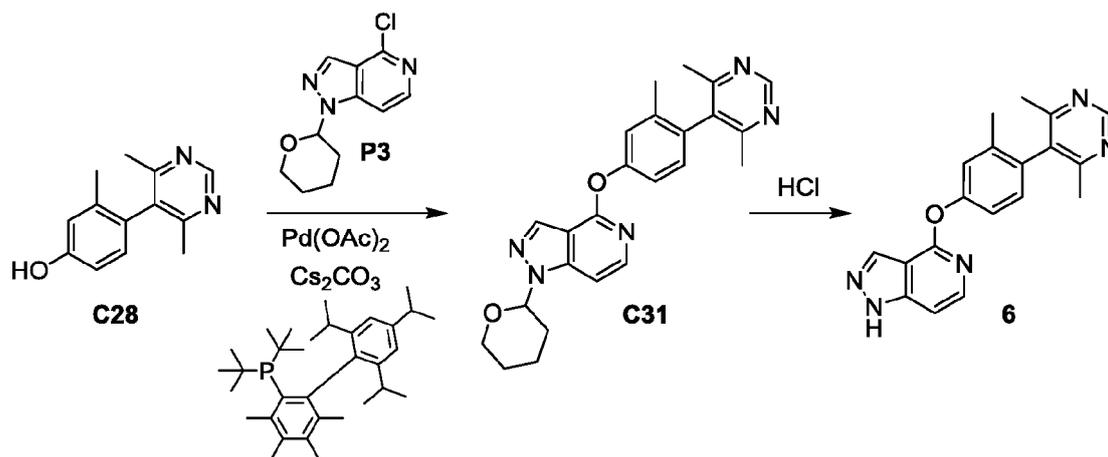
Etapas 5. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrol[3,2-c]piridina (5)

A una solución de **C30** (330 mg, 0,92 mmol) en metanol (8 ml) se añadió etano-1,2-diamina (300 mg, 5,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se

concentró *al vacío* y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: diclorometano / metanol 20:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 256 mg, 0,775 mmol, 84 %. CLEM m/z 331,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,17 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,13 (d, mitad de cuatriplete AB, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (dda, mitad del patrón ABX, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,02 (s a, 3H).

Ejemplo 6

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



10 **Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (C31).**

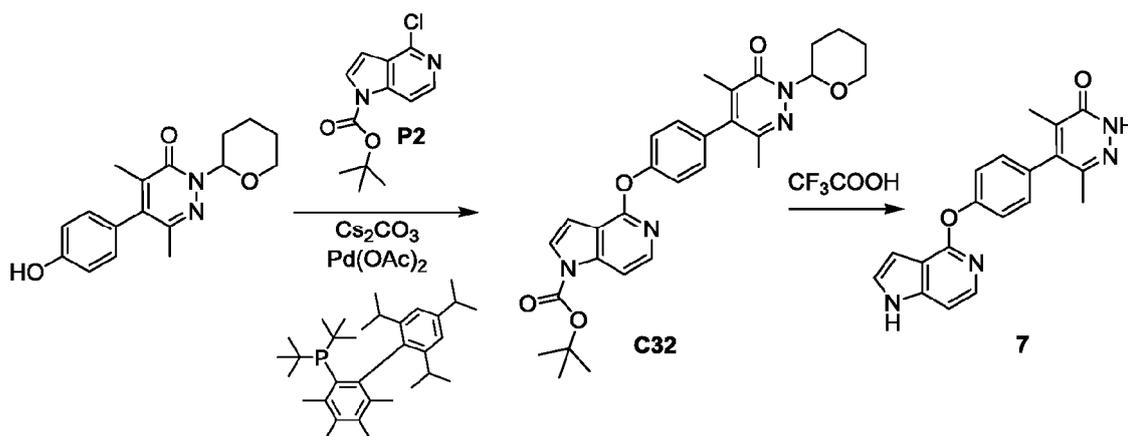
Se añadieron carbonato de cesio (1,03 g, 3,16 mmol) y acetato de paladio (II) (24 mg, 0,11 mmol) a una solución de C28 (225 mg, 1,05 mmol) y P3 (250 mg, 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un vaso de reacción sellable, y la solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió *di-terc-butil*[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (97 %, 104 mg, 0,210 mmol), y la mezcla de reacción se purgó brevemente con nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *al vacío* y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: 20 %, entonces 50 %, entonces 100 % de acetato de etilo en heptano). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 272 mg, 0,655 mmol, 62 %. CLEM m/z 416,5 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,11 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,08-2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,66-1,84 (s, 3H).

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

25 **C31** (172 mg, 0,414 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 1,04 ml, 4,16 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 horas. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 130 mg, 0,392 mmol, 95 %. CLEM m/z 332,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 7

4,6-Dimetil-5-[4-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (7)



Etapa 1. Síntesis de 4-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]fenoxi}-1H-pirrol[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo (C32**).**

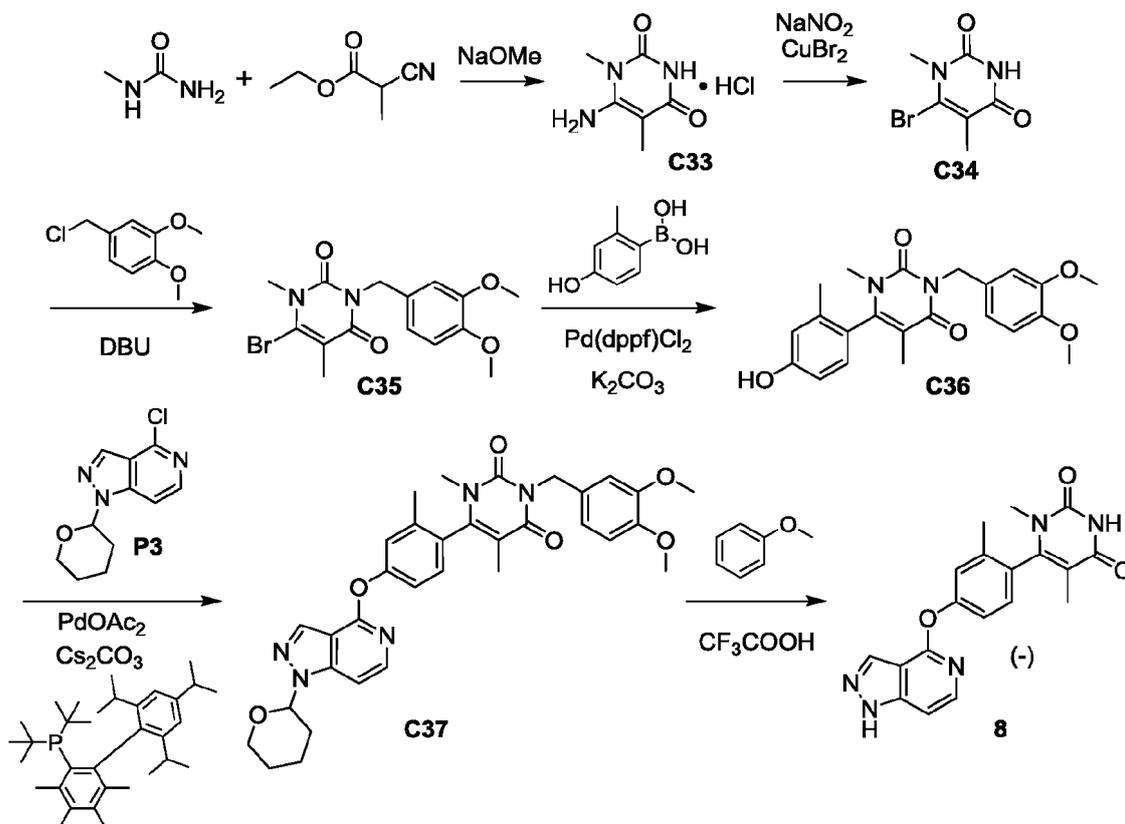
Una mezcla de 5-(4-hidroxifenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (preparada de manera análoga a **C25** en los Ejemplos 3 y 4) (600 mg, 2,00 mmol), **P2** (757 mg, 3,00 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 5,99 mmol), acetato de paladio (II) (44 mg, 0,20 mmol) y di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (97 %, 200 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y entonces se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de la filtración, el filtrado se diluyó con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 25 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 860 mg, 1,66 mmol, 83 %. CLEM *m/z* 517,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,04 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (d a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 3,7, 0,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,71 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4,6-dimetil-5-[4-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona (7**).**

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de **C32** (850 mg, 1,64 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la eliminación de los compuestos volátiles a presión reducida, el residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material resultante se suspendió en acetato de etilo, se agitó durante 10 minutos y se filtró, dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 280 mg, 0,842 mmol, 51 %. CLEM *m/z* 333,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s a, 1H), 11,69 (s a, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 3,2, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 7,20 (dd, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 6,55 (ddd, *J* = 3,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Ejemplo 8

(-)-1,5-Dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (8**)**



Etapas 1. Síntesis de 6-amino-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, sal de clorhidrato (C33).

Una solución de metóxido sódico en metanol (4,4 M, 27 ml, 119 mmol) se añadió a una solución de 2-cianopropanoato de etilo (95 %, 13,2 ml, 99,6 mmol) y 1-metilurea (98 %, 8,26 g, 109 mmol) en metanol (75 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, el residuo se evaporó repetidamente a presión reducida con acetonitrilo (3 x 50 ml), entonces se repartió entre acetonitrilo (100 ml) y agua (100 ml). Se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 6 M hasta que el pH hubo alcanzado aproximadamente 2; la mezcla resultante se agitó durante una hora. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con *tert*-butil metil éter, dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,2 g, 79,3 mmol, 80 %. CLEM *m/z* 156,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s a, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

Etapas 2. Síntesis de 6-bromo-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C34).

Se añadió una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (120 ml) a una mezcla de C33 (9,50 g, 49,6 mmol), nitrito sódico (5,24 g, 76 mmol) y bromuro de cobre (II) (22,4 g, 100 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 66 horas. La adición de ácido sulfúrico acuoso (1 N, 200 ml) y acetato de etilo (100 ml) proporcionó un precipitado, que se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (7,70 g). La capa orgánica del filtrado se concentró a un volumen más pequeño, durante el cual se formó un precipitado adicional; este se aisló por filtración y se lavó con acetato de etilo / heptano 1:1 para proporcionar producto adicional (0,4 g). Rendimiento total: 8,1 g, 37 mmol, 75 %. CLEM *m/z* 217,9 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s a, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C35).

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (98 %, 5,57 ml, 36,5 mmol) a una suspensión de C34 (4,00 g, 18,3 mmol) y 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenceno (5,16 g, 27,6 mmol) en acetonitrilo (80 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 25 % al 50 % en heptano) para dar como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,70 g, 15,4 mmol, 84 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08-7,12 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

También se pueden usar otros grupos protectores adecuados para proteger el grupo "NH" de C34. Por ejemplo, se puede usar SEM, BOM o Boc en lugar del dimetoxibencilo en C35.

Etapas 4. Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C36).

Una solución acuosa de carbonato potásico (3,0 M, 3,3 ml, 9,9 mmol) se añadió a una mezcla de **C35** (1,20 g, 3,25 mmol), ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico (988 mg, 6,50 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (98 %, 271 mg, 0,325 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubiera calentado a 100 °C durante 66 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de Celite. La capa orgánica procedente del filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 25 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 650 mg, 1,64 mmol, 50 %. CLEM *m/z* 397,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,79 (dda, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,17 (AB cuatriplete, *J*_{AB} = 13,4 Hz, Δ*V*_{AB} = 18,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,10 (s a, 3H), 1,66 (s, 3H).

Como alternativa, el grupo OH libre del ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico se puede proteger mediante un grupo protector adecuado (por ejemplo, MOM o bencilo) antes de que el ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico se acople a **C35**. En tal caso, el producto de la reacción de acoplamiento se puede desproteger para proporcionar **C36**.

Etapa 5. Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxi]fenil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C37).

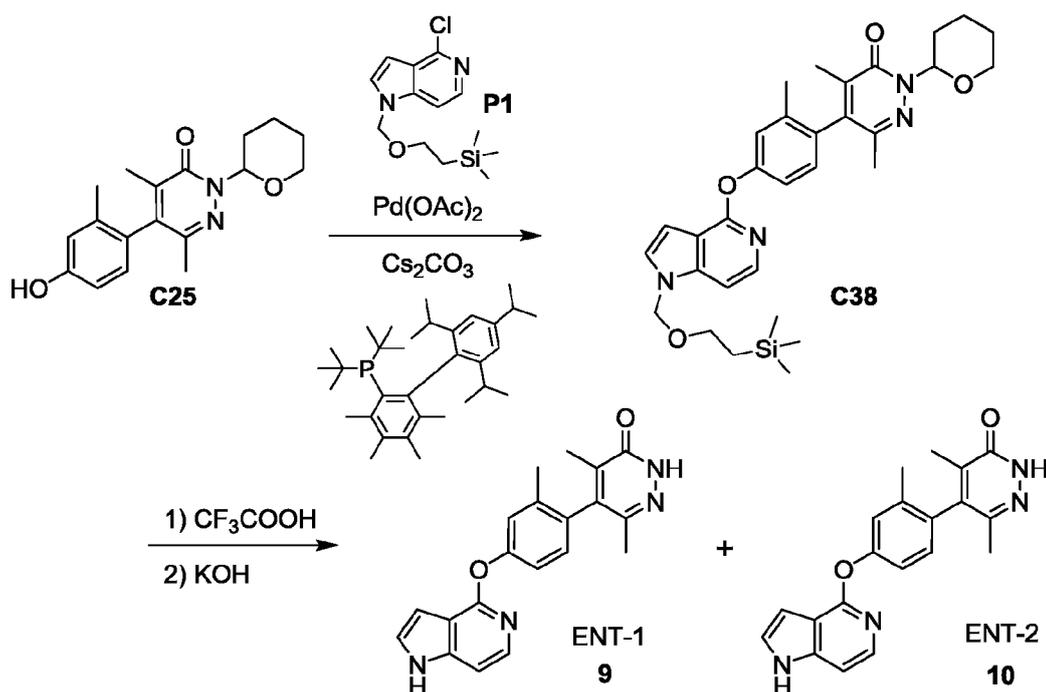
C36 se convirtió en el producto usando el procedimiento empleado para la síntesis de **C26** en los Ejemplos 3 y 4. En este caso, después de la filtración a través de Celite y de enjuagar el lecho de filtro con acetato de etilo, la capa orgánica de los filtrados combinados se lavó con agua, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento: 490 mg, 0,820 mmol, 63 %. CLEM *m/z* 598,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,06-8,08 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 6,2, 0,9 Hz, 1H), 7,24 (d a, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dda, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,18 (AB cuatriplete, *J*_{AB} = 13,4 Hz, Δ*V*_{AB} = 19,1 Hz, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,71 (s, 3H).

Etapa 6. Síntesis de (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (8).

Se combinaron **C37** (490 mg, 0,820 mmol), ácido trifluoroacético (8 ml) y metoxibenceno (0,446 ml, 4,10 mmol) en un tubo de presión; el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 42 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después de la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 65 % a 100 % de acetato de etilo en heptano), el producto se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna quiral. Se recogió un atropenantiómero, proporcionando el producto en forma de un sólido; este material mostró una rotación negativa (-). Rendimiento: 95 mg, 0,26 mmol, 32 %. CLEM *m/z* 364,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,19 (dd, *J* = 6,1, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (d a, *J* = 8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,23 (s a, 3H), 1,70 (s, 3H)

Ejemplos 9 y 10

4,6-Dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-1 (9) y 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-2 (10)



Etapas 1. Síntesis de 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-[(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]oxi]fenil]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C38).

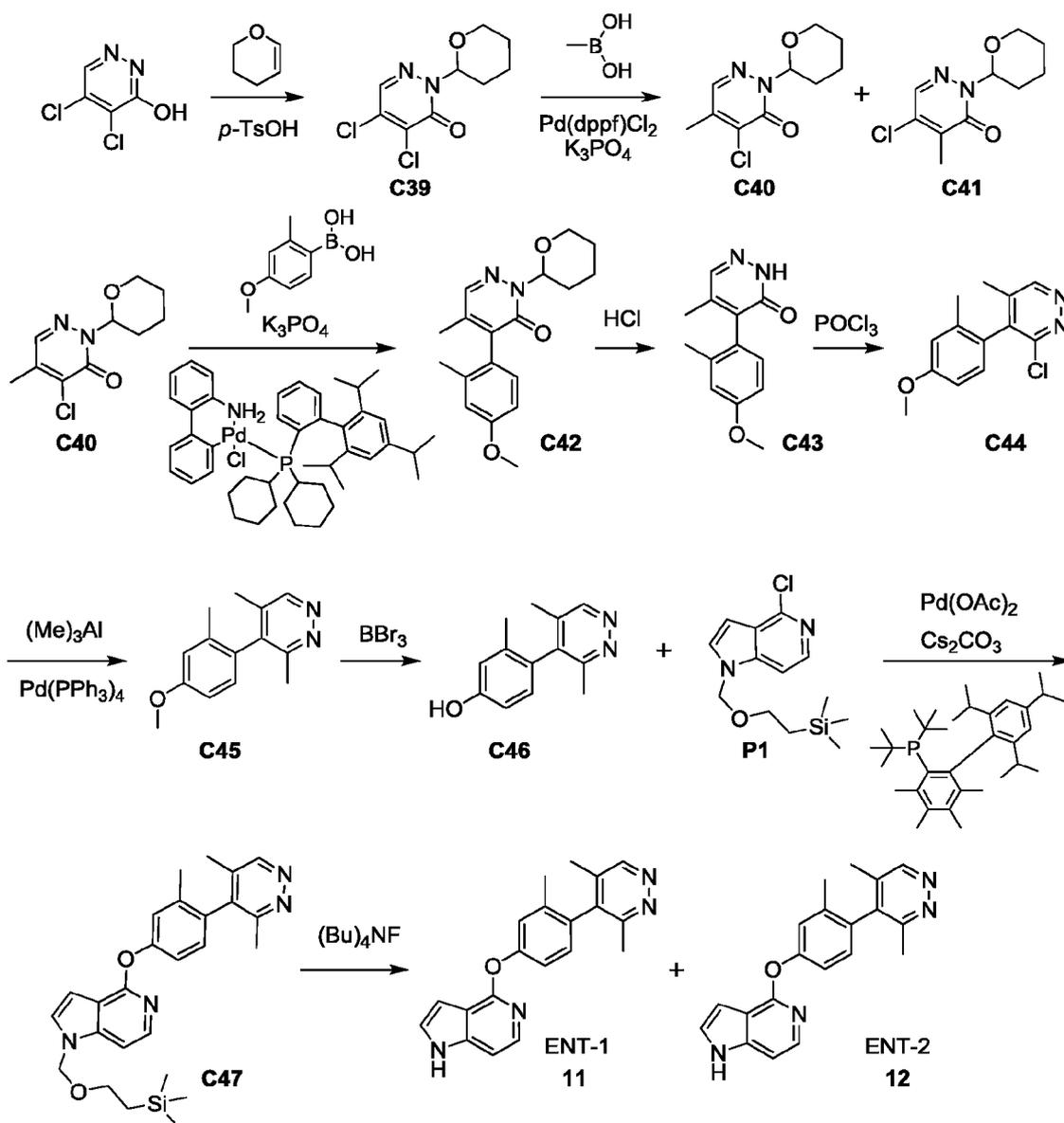
C25 se hizo reaccionar con **P1** usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C31** en el Ejemplo 6. El producto, asignado como una mezcla de atropisómeros diastereoméricos en función de su espectro de RMN ^1H , se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 53 mg, 94 μmol , 27 %. CLEM m/z 561,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 7,98 (d a, $J = 6$ Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,13-6,18 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 2H), 2,04 (2 s, total 3H), 1,95 (2 s, total 3H), 0,89-0,94 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapas 2. Síntesis de 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-1 (9) y 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-2 (10).

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de **C38** (53 mg, 94 μmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico; la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml), se trató con hidróxido potásico (300 mg, 5,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entonces entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio; la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante (40 mg) se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 μm , Eluyente: dióxido de carbono / metanol 7:3). El primer atropenantiómero de elución, aislado en forma de un sólido, se designó como el compuesto **9**. Rendimiento: 8 mg, 20 μmol , 20 %. CLEM m/z 347,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d a, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,39 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). Tiempo de retención: 4,07 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm ; Eluyente: 5 % de metanol en dióxido de carbono durante 1,0 minuto, seguido de un gradiente de 5 % al 50 % de metanol en dióxido de carbono a lo largo de 6,0 minutos; Caudal: 4,0 ml/minuto). El segundo atropenantiómero de elución, designado como el compuesto **10**, también se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 8 mg, 20 μmol , 20 %. CLEM m/z 347,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d a, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,47 (d a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,34 (d a, $J = 2$ Hz, 1H), 7,27 (dda, mitad del patrón ABX, $J = 8,3$, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, mitad de cuatriplete AB, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 3,3$, 0,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). Tiempo de retención: 5,47 minutos (condiciones de HPLC idénticas a las descritas para el compuesto **9**).

Ejemplos 11 y 12

4-[4-(3,5-Dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, ENT-1 (**11**) y 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, ENT-2 (**12**)



Etap 1. Síntesis de 4,5-dicloro-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C39).

Una mezcla de 4,5-dicloropiridazin-3-ol (42 g, 250 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (168 g, 2,00 mol) y ácido p-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 de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % al 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El producto se obtuvo 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).

Etap 2. Síntesis de 4-cloro-5-metil-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C40) y 5-cloro-4-metil-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C41).

A una mezcla de **C39** (40 g, 0,16 mol), ácido metilborónico (9,6 g, 0,16 mol) y carbonato de cesio (156 g, 479 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) y agua (50 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (5 g, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 3 % al 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el compuesto **C40** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 9,0 g, 39 mmol, 24 %. 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). También se obtuvo **C41**, en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 9,3 g, 41 mmol, 26 %. 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-metoxi-2-metilfenil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C42).

Una solución acuosa desgasificada de fosfato potásico (0,5 M, 4,37 ml, 2,18 mmol) se añadió a una solución desgasificada de ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (200 mg, 1,20 mmol), **C40** (250 mg, 1,09 mmol) y [2'-(azanidil-kN)bifenil-2-il-kC₂](cloro){diclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]-λ⁵-fosfanil}paladio (22 mg, 28 μmol) en tetrahydrofurano (4 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, entonces se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / heptano 3:7) proporcionó el producto en forma de una goma. Rendimiento: 290 mg, 0,922 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 315,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), que se supuso que era una mezcla de atropisómeros diastereoméricos; δ 7,76 y 7,77 (2 s, total 1H), [6,92 (d, *J* = 8,4 Hz) y 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz), total 1H], 6,79-6,82 (m, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 1H), 2,08 y 2,08 (2 s, total 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,93 y 1,94 (2 s, total 3H), 1,63-1,80 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpiridazin-3(2H)-ona (C43).

C42 (184 mg, 0,585 mmol) se mezcló con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 8 ml) y se dejó en agitación durante 1 hora. La concentración *al vacío* proporcionó el producto en forma de un sólido (140 mg), que se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM *m/z* 231,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s a, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d a, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (dda, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,09 (s a, 3H), 2,01 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 3-cloro-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilpiridazina (C44).

Una mezcla de **C43** (de la etapa anterior, 140 mg) y oxicluro de fósforo (1,5 ml, 16 mmol) se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. Después de la retirada del oxicluro de fósforo *al vacío*, el residuo se repartió entre diclorometano (120 ml) y agua (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml), entonces se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de una goma. Rendimiento: 133 mg, 0,535 mmol, 91 % en dos etapas. CLEM *m/z* 249,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 6,94 (d, mitad de cuatriplete AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Etapa 6. Síntesis de 4-(4-metoxi-2-metilfenil)-3,5-dimetilpiridazina (C45).

Se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos en una mezcla sometida a agitación de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 mg, 28 μmol) y **C44** (133 mg, 0,535 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió entonces trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,5 ml, 1,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol, entonces se diluyó con metanol. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5 % de metanol en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 94 mg, 0,41 mmol, 77 %. CLEM *m/z* 229,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Etapa 7. Síntesis de 4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenol (C46).

Se añadió tribromuro de boro (solución 1 M en diclorometano, 13,0 ml, 13,0 mmol) gota a gota a una solución a -78 °C de **C45** (740 mg, 3,24 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar a -78 °C durante 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se enfrió a -78 °C, se inactivó con metanol anhidro (15 ml), y se dejó calentar a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron *al vacío*, y el residuo se trató con metanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida; el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se ajustó a un pH de 14 con una solución 1 N de hidróxido sódico acuoso, entonces se extrajo con diclorometano adicional. La capa acuosa se llevó a pH 6 - 7 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 10 minutos; el precipitado resultante se aisló por filtración, dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 599 mg, 2,80 mmol, 86 %. CLEM *m/z* 215,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 6,74-6,89 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Etapa 8. Síntesis de -4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxil-1-[[2 (trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridina (C47).

C46 se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C15** en el Ejemplo 2. En este caso, la purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (Fase móvil A: diclorometano; Fase móvil B: solución de diclorometano / metanol / hidróxido de amonio concentrado 80:20:1; Gradiente: 0 % al 25 % de B). El producto se obtuvo en forma de una goma amarilla. Rendimiento: 67 mg, 0,15 mmol, 65 %. CLEM *m/z* 461,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 0,87-0,95 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

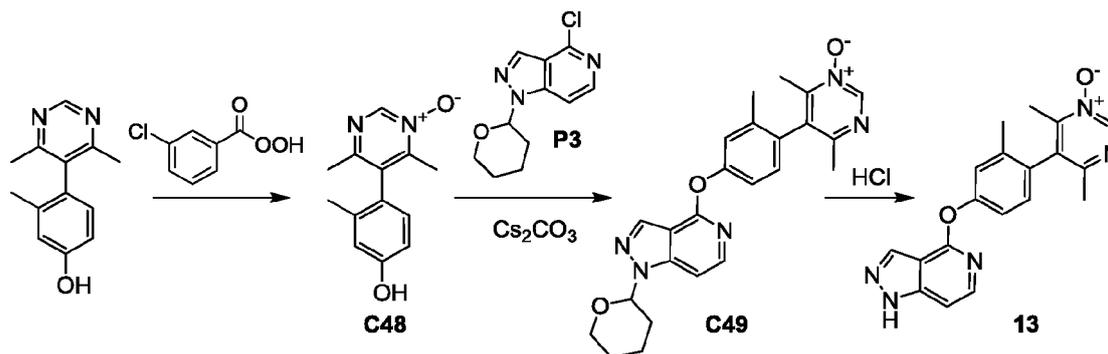
Etapa 9. Síntesis de 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, ENT-1 (11) y 4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina, ENT-2 (12).

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1 ml, 1 mmol) a una solución de **C47** (44,9 mg, 97,5 μ mol) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, entonces se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación usando cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Princeton Silica, 5 μ m; Gradiente: 5 % al 100 % de etanol en heptano) fue seguida de la separación de atropenantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 μ m; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 3:1). El primer atropenantiómero de elución se designó como el compuesto **11**, obtenido en forma de un sólido. Rendimiento: 4,1 mg, 12 μ mol, 12 %. CLEM *m/z* 331,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,21 (dda, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). Tiempo de retención: 4,43 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 3:1; Caudal: 2,5 ml/minuto).

El segundo atropenantiómero de elución, designado como el compuesto **12**, también se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 4,5 mg, 14 μ mol, 14 %. CLEM *m/z* 331,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,73 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,21 (dda, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 5,9, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71-6,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). Tiempo de retención: 6,74 minutos (condiciones de HPLC idénticas a las descritas para el compuesto 11).

Ejemplo 13

4-[4-(4,6-Dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (13)



Etapa 1. Síntesis de 4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenol (C48).

A una solución de 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenol (1,0 g, 4,7 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (887 mg, 5,14 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % al 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto. Rendimiento: 742 mg, 3,22 mmol, 69 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 6,82-6,91 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3]piridina (C49).

A una solución de **C48** (230 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadieron **P3** (238 mg, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío*; la cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0 % al 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 290 mg, 0,67 mmol, 67 %.

Etapa 3. Síntesis de 4-[4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (13).

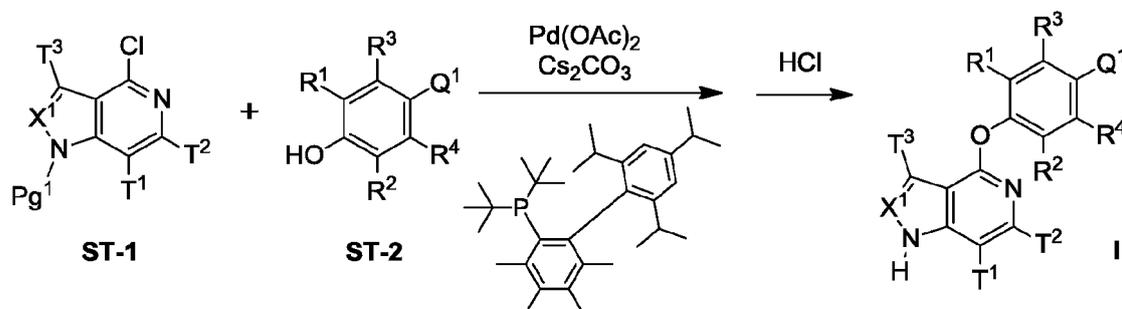
Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió a **C49** (290 mg, 0,67 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y entonces se concentró *al vacío*. El residuo se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de amonio hasta que el pH alcanzó 9. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, la purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (Eluyente: diclorometano / metanol 10:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 70 mg, 0,20 mmol, 30 %. CLEM *m/z* 347,9 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H),

2,09 (s, 3H).

Procedimiento A

Acoplamiento de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridinas o 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridinas N-protegidas con fenoles

El procedimiento A describe un procedimiento específico para las preparaciones de ciertos compuestos de la invención.



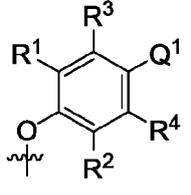
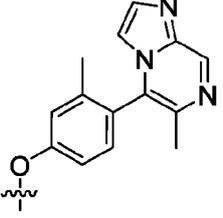
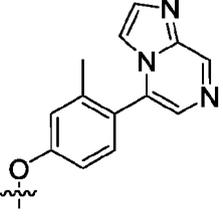
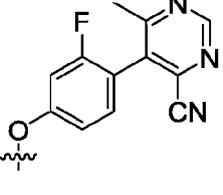
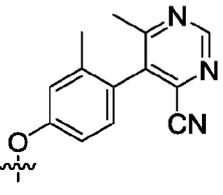
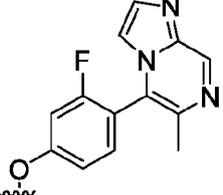
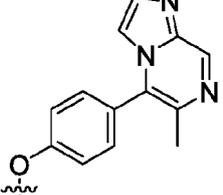
Se añadió un compuesto N-protegido de Fórmula ST-1 en el que Pg¹ es un grupo protector (por ejemplo, P2 o P3) (0,11 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (1 ml) a un fenol de Fórmula ST-2 (0,1 mmol) en un vial de 2 dracmas. Se añadieron carbonato de cesio (~98 mg, 0,3 mmol), acetato de paladio (II) (~2,5 mg, 10 μmol) y di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (~10 mg, 20 μmol), y la mezcla de reacción se desgasificó dos veces usando vacío secuencial y carga de nitrógeno. El vial se agitó y se calentó a 80 °C durante 20 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml) y se filtró a través de Celite; la capa orgánica se pasó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml cargado con sulfato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces mediante el mismo procedimiento, y los filtrados combinados a partir de los cartuchos de sulfato sódico se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 0,5 ml, 2 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas, entonces se diluyó con acetato de etilo (2,5 ml) y se inactivó con una solución acuosa de hidróxido sódico (6 N, 0,35 ml) y agua (1 ml). La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml cargado con sulfato sódico. La capa acuosa se extrajo dos veces mediante el mismo procedimiento, y los filtrados combinados a partir de los cartuchos de sulfato sódico se concentraron *al vacío*. La purificación se realizó usando cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 10 % al 100 % de B) para proporcionar el producto.

Tabla 1. Ejemplos 14 - 29

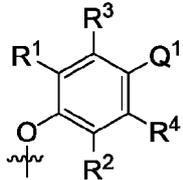
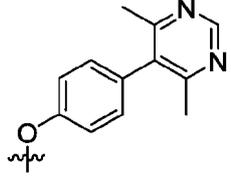
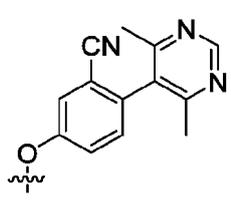
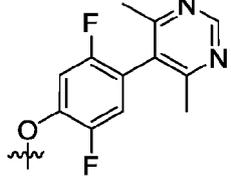
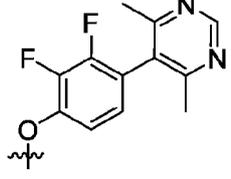
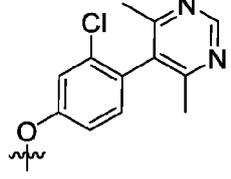
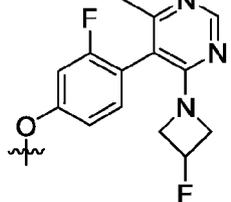
		<p>X¹ = CT⁴; cada uno de T¹, T², T³ y T⁴ es H</p>
<p>Número de Ejemplo</p>		<p>Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales</p>
		<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> [M+H⁺] o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H⁺] (a menos que se indique otra cosa)</p>

25

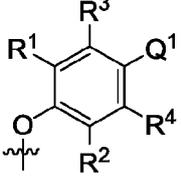
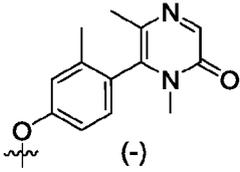
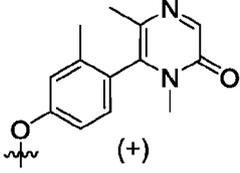
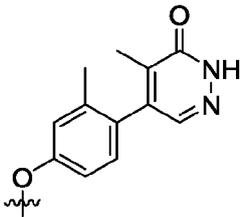
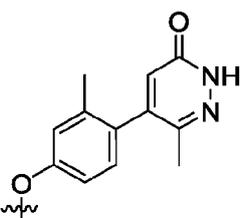
(continuación)

Número de Ejemplo		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 de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
14		Ejemplo 11,2,3	9,72 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 3,1, 2,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); 356,0
15		Ejemplo 14	9,62 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,14 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 2,14 (s, 3H); 342,2
16		Ejemplo 2; C13	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,19 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 9,3, 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H); 345,9
17		Ejemplo 16	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,20 (d a, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dda, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, <i>J</i> = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s a, 3H); 342,0
18		Ejemplo 11, ²	9,10 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,21 (dd, <i>J</i> = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 2,46 (s, 3H); 360,1
19		Ejemplo 51, ⁵	9,11 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,40 (s a, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,18 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 2,46 (s, 3H); 342,0

(continuación)

Número de Ejemplo		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 de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
20		Ejemplos 9 y 10 ^{6,3}	9,64-9,80 (m a, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,85 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,36 (d a, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,12 (d a, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 2,29 (s, 6H); 317,1
21		Ejemplo 5 ⁷ ; P2 ⁸	9,04 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 2,5, 0,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,5, 0,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 3,3, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 5,9, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (ddd, <i>J</i> = 3,3, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 6H); 342,2
22		Ejemplo 5 ^{9,3}	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 3,1, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d a, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 2,30 (s, 6H); 353,1
23		Ejemplo 6; P2 ¹⁰	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,24 (d a, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 2,29 (s, 6H); 353,2
24		Procedimiento A	2,02 minutos ¹¹ ; 351,1, 353,1
25		Procedimiento A	2,33 minutos ¹² ; 394,2

(continuación)

Número de Ejemplo		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 de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
26	 (-)	Ejemplo 6; P2, P8 ¹³	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,13 (dda, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); 347,1
27	 (+)	Ejemplo 6; P2, P8 ¹⁴	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,13 (dda, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); 347,1
28	 (+)	Ejemplo 6; P2, C41 ¹⁵	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,70 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 2,8, 2,6 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,17 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,86 (s, 3H); 333,0
29	 (+)	Ejemplos 3 y 4 ¹⁶	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,72 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,05 (dda, <i>J</i> = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 2,16 (s a, 3H), 2,11 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 3H); 333,2

(continuación)

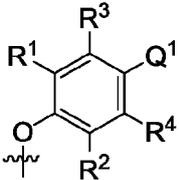
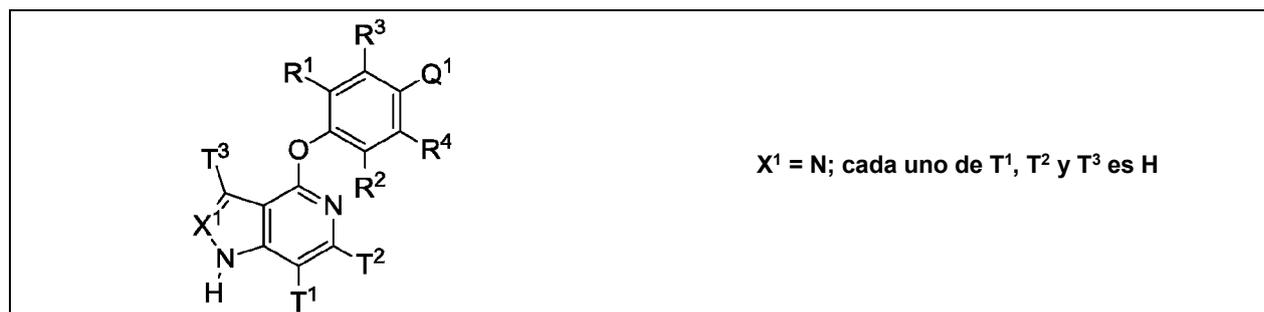
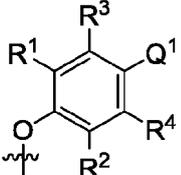
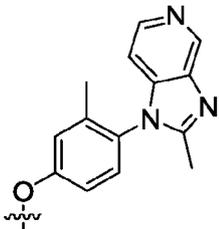
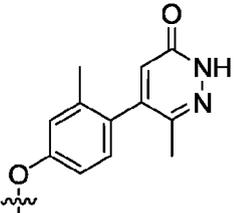
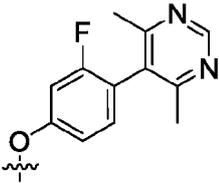
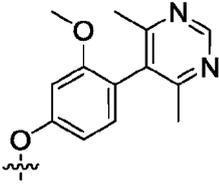
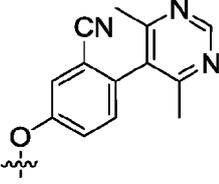
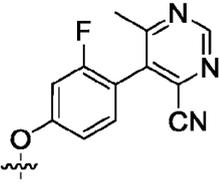
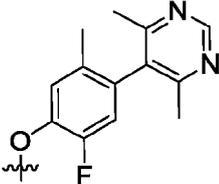
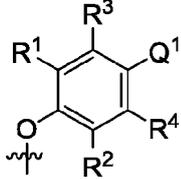
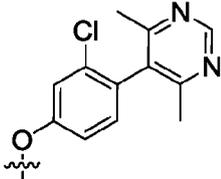
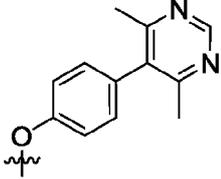
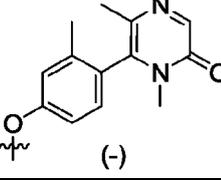
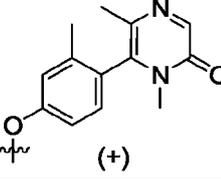
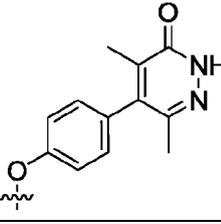
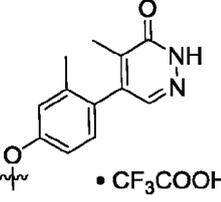
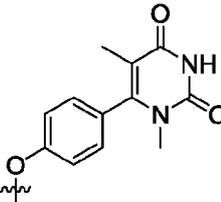
Número de Ejemplo		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> [M+H ⁺] o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
<p>1. La 5-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]pirazina requerida se preparó mediante el procedimiento de A. R. Harris y col., Tetrahedron 2011,67, 9063-9066.</p> <p>2. En la penúltima etapa, el acoplamiento se realizó usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato sódico.</p> <p>3. La desprotección final se efectuó con fluoruro de tetrabutilamonio.</p> <p>4. El 4-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-3-metilfenol requerido se preparó mediante el procedimiento general usado para la síntesis de C28 en el Ejemplo 5.</p> <p>5. La desprotección final se realizó usando ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con carbonato potásico.</p> <p>6. Se preparó 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenol usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.</p> <p>7. La desprotección final se realizó con ácido trifluoroacético.</p> <p>8. 5-Bromo-4,6-dimetilpirimidina se convirtió en 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina usando el procedimiento general descrito para la preparación de C20 en los Ejemplos 3 y 4. Este compuesto se convirtió en el 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-hidroxibenzonitrilo requerido mediante una reacción de Suzuki con 2-bromo-5-metoxibenzonitrilo y la desprotección de acuerdo con el procedimiento general dado en el Ejemplo 5 para la síntesis de C28.</p> <p>9. El 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,5-difluorofenol requerido se preparó mediante una reacción de Suzuki entre ácido (2,5-difluoro-4-metoxifenil)borónico y 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina, mediada por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), seguido de una desmetilación usando tribromuro de boro.</p> <p>10. La reacción de Suzuki entre 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina y ácido (2,3-difluoro-4-metoxifenil)borónico fue mediada por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y triciclohexilfosfina; la desprotección con tribromuro de boro proporcionó el 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3-difluorofenol requerido.</p> <p>11. Condiciones para HPLC analítica. 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, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.</p> <p>12. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0 % a 95 % de B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.</p> <p>13. El producto racémico se separó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 μm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:4). El Ejemplo de atropenantiómero 26 fue el primer isómero de elución, mostrando una rotación negativa (-) y un tiempo de retención de 4,28 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:4; Caudal 2,5 ml/min).</p> <p>14. El producto racémico se separó como se describe en el pie de nota 13. El Ejemplo de atropenantiómero 27 fue el segundo isómero de elución, mostrando una rotación positiva (+) y un tiempo de retención de 4,97 minutos (condiciones analíticas idénticas a las del pie de nota 13).</p> <p>15. El compuesto C41 se hizo reaccionar con C20, usando unas condiciones similares a las empleadas para la preparación de C27 en el Ejemplo 5. La 5-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona resultante se hidrogenó para proporcionar 5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona.</p> <p>16. Se preparó trifluorometanosulfonato de 2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo a partir de 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo usando los procedimientos generales bosquejados para la preparación de C19 en los Ejemplos 3 y 4</p>			

Tabla 2. Ejemplos 30 - 43



Número de Ejemplo		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H ⁺] o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
30		Ejemplos 11 y 12 ¹ ; P6 ²	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ 9,10 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d a, J = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (dd a, mitad del patrón ABX, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, mitad de cuatriplete AB, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,01 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); 357,2
31		Ejemplos 3 y 4 ³	8,11 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 1H), 2,20 (s a, 3H), 2,13 (d, J = 0,4 Hz, 3H); 334,2
32		Ejemplo 5; P6 ⁴	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ 9,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 2,38 (s, 6H); 336,1
33		Ejemplo 5; P6 ⁵	9,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,55 (s, 6H); 348,1
34		Ejemplo 5 ⁶ ; P6 ⁷	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ 9,05 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 6H); 343,1
35		Ejemplo 5 ⁸ ; P3 ⁹	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,33 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,91 (dd, J = 5,9, 0,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 10,8, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); 347,2
36		Procedimiento A	2,33 minutos; 350,1 ¹⁰

(continuación)

Número de Ejemplo		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H ⁺] o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
37		Procedimiento A	2,40 minutos; 352,1 ¹⁰
38		Ejemplo 5; P6	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H); 318,1
39		Ejemplo 6; P8¹¹	8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 348,4
40		Ejemplo 6; P8¹²	8,17-8,18 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); 348,4
41		Ejemplos 3 y 4	8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,37 (cuadruplete AB a, J _{AB} = 8,6 Hz, ΔV _{AB} = 28 Hz, 4H), 7,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); 334,2
42		Ejemplos 3 y 4 ^{13,14}	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,23 (s a, 1H), 7,84 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, mitad de cuatriplete AB, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, mitad del patrón ABX, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (s, 3H); 334,0
43		Ejemplo 8	8,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,71 (s, 3H); 350,2

(continuación)

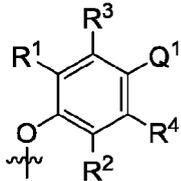
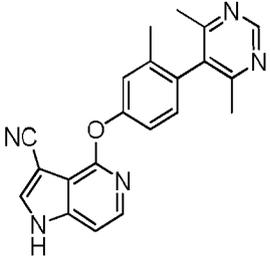
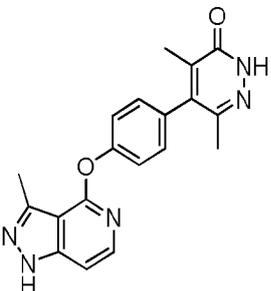
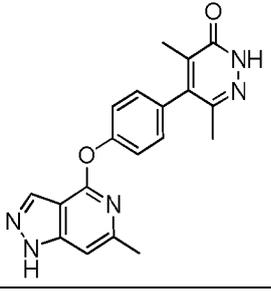
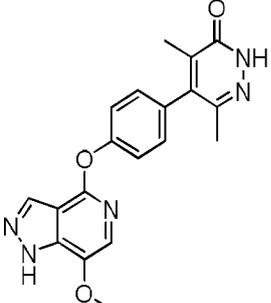
Número de Ejemplo		Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z [M+H ⁺] o tiempo de retención de HPLC (minutos); Espectro de masas m/z [M+H ⁺] (a menos que se indique otra cosa)
<p>1. En la penúltima etapa, el acoplamiento se realizó usando 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno en lugar de di-<i>tert</i>-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano.</p> <p>2. El 3-metil-4-(2-metil-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]piridin-1-il)fenol requerido se preparó de la siguiente manera: la reacción de 4-metoxi-2-metilnilina con 4-cloro-3-nitropiridina proporcionó N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-nitropiridin-4-amina. Después de la hidrogenación del grupo nitro, la amina resultante se cicló con ortoacetato de etilo y anhídrido acético para proporcionar 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-metil-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]piridina, que se desmetiló con tribromuro de boro.</p> <p>3. Se preparó 2-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il trifluorometanosulfonato a partir de 4-bromo-3-oxopentanoato de etilo usando los procedimientos generales bosquejados para la preparación de C19 en los Ejemplos 3 y 4.</p> <p>4. 1-Bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno se convirtió en el intermedio 5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,6-dimetil-pirimidina usando el procedimiento descrito para la síntesis de C14 en el Ejemplo 1.</p> <p>5. 4-Bromo-3-metoxifenol se protegió como su [tri(propan-2-il)]silano éter, y posteriormente se convirtió en [3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi][tri(propan-2-il)]silano con catalizador de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). Este se hizo reaccionar con 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina usando las condiciones descritas para la síntesis de C27 en el Ejemplo 5 para proporcionar 5-(2-metoxi-4-[[tri(propan-2-il)silil]oxi]fenil)-4,6-dimetilpirimidina; la desprotección con fluoruro de tetraetilamonio proporcionó el 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metoxifenol requerido.</p> <p>6. La desprotección final se realizó con ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con acetato sódico en metanol.</p> <p>7. 2-Bromo-5-hidroxibenzonitrilo se protegió como su [tri(propan-2-il)]silano éter. La reacción con 4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (preparada a partir de 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina usando las condiciones descritas para la síntesis de C13 en el Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento usado para la preparación de C14 en el Ejemplo 1, proporcionó el 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-hidroxibenzonitrilo requerido.</p> <p>8. La desprotección final se realizó con ácido clorhídrico.</p> <p>9. Se preparó 5-bromo-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo a partir de 5-bromo-4-cloro-6-metilpirimidina mediante reacción con cianuro potásico y 1,4,7,10,13,16-hexaoxiciclooctadecano. 4-Bromo-3-fluorofenol se convirtió en [3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi][tri(propan-2-il)]silano usando las condiciones bosquejadas en el pie de nota 5. Estos dos reactivos se sometieron a una reacción de Suzuki y desililación como se describe en el pie de nota 5, dando como resultado 5-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo.</p> <p>10. Condiciones para HPLC analítica. 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, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.</p> <p>11. El producto racémico se separó usando cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 μm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:4). El Ejemplo de atropenantiómero 39 fue el primer isómero de elución, mostrando una rotación negativa (-) y un tiempo de retención de 2,91 minutos (Columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm; Eluyente: metanol / dióxido de carbono 1:4; Caudal 2,5 ml/min).</p> <p>12. El producto racémico se separó como se describe en el pie de nota 11. El Ejemplo de atropenantiómero 40 fue el segundo isómero de elución, mostrando una rotación positiva (+) y un tiempo de retención de 3,28 minutos (condiciones analíticas idénticas a las del pie de nota 11).</p> <p>13. En la penúltima etapa, el acoplamiento se realizó usando yoduro de cobre (I) y carbonato de cesio en piridina at 100 °C.</p> <p>14. El compuesto C41 se hizo reaccionar con C20, usando unas condiciones similares a las empleadas para la preparación de C27 en el Ejemplo 5. La 5-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4-metil-2-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-2-il)piridazin-3(2<i>H</i>)-ona resultante se hidrogenó para proporcionar 5-(4-hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-2-il)piridazin-3(2<i>H</i>)-ona.</p>			

Tabla 3. Ejemplos 44 - 47

Número de Ejemplo	Estructura	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 ⁺]
44 (ej. de ref.)		Ejemplo 5; P7 ¹	9,44 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H, supuesto; parcialmente oculto por el pico del disolvente), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,04 (s, 3H); 355,9
45 (ej. de ref.)		Ejemplos 3 y 4 ²	7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,35 (cuadruplete AB a, J _{ab} = 8,7 Hz, ΔV _{AB} = 25,9 Hz, 4H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); 348,3
46 (ej. de ref.)		Ejemplos 3 y 4; P4	7,79 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,37 (cuadruplete AB a, J _{ab} = 8,8 Hz, ΔV _{AB} = 34,9 Hz, 4H), 7,09-7,11 (m, 1H), 2,47 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); 348,1
47		Ejemplos 3 y 4; P5	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,16 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (cuadruplete AB a, J _{AB} = 8,3 Hz, ΔV _{AB} = 19,3 Hz, 4H), 3,97 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 3H); 364,0
<p>1. La desprotección final se realizó con ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con acetato sódico en metanol.</p> <p>2. Se preparó 4-cloro-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina usando el procedimiento descrito en la Preparación P3.</p>			

Ejemplo AA: Ensayo y Datos de Unión a Receptor de D1 Humano

La afinidad de los compuestos descritos en el presente documento se determinó por ensayos de unión por 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 a radioligando usó [³H]-SCH23390, un ligando de D1 radiomarcado, para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el radioligando cuando se une a un receptor de D1.

Los ensayos de unión a D1 se realizaron usando líneas celulares humanas de sobreexpresión de LTK. Para determinar los parámetros básicos de ensayo, las concentraciones de ligando se determinaron a partir de estudios de unión por saturación en los que se encontró que K_d para [³H]-SCH23390 era de 1,3 nM. A partir de estudios de la

curva de concentración de tejido, se determinó que la cantidad óptima de tejido era de 1,75 mg/ ml por placa de 96 pocillos usando 0,5 nM de [³H]-SCH23390. Estas concentraciones de ligando y tejido se usaron en estudios del transcurso del tiempo para determinar las condiciones de equilibrio y linealidad para la unión. La unión se dio en equilibrio con la cantidad especificada de tejido en 30 minutos a 37 °C. A partir de estos parámetros, se determinaron los valores de K_i se determinaron mediante homogeneización de la cantidad de tejido especificada para cada especie en Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) que contenía MgCl₂ 2,0 mM usando un Polytron y se centrifugaron en una centrífuga a 40.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspendió en tampón de ensayo [Tris 50 mM (pH 7,4 a t. a.) 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 de prueba (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 a radioligando en 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 recubiertas 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 de centelleo líquido de las placas de filtro en un Ecolume. El valor de CI₅₀ (concentración a la que se produce una inhibición del 50 % 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:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

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

Ejemplo BB: Ensayo y Datos de HTRF de cAMP de D1

En ensayo de HTRF (*Homogeneous Time-Resolved Fluorescence* (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)) de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) de D1 usado y descrito en el presente documento es un inmunoensayo competitivo entre AMPc nativo producido por células y AMPc marcado con XL-665. Este ensayo se usó para determinar la capacidad de un compuesto de prueba para agonizar (incluyendo agonizar parcialmente) D1. Un anticuerpo monoclonal anti-cAMP marcado con criptato visualiza el trazador. La señal máxima se consigue si las muestras no contienen AMPc libre debido a la proximidad de las entidades donadoras (Eu-criptato) yceptoras (XL665). La señal, por lo tanto, es inversamente proporcional a la concentración de AMPc en la muestra. Una medición resuelta en el tiempo y medición ratiométrica (em 665 nm/em 620 nm) minimiza la interferencia con el medio. Los ensayo de HTRF de AMPc están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Cisbio Bioassays, grupo IBA.

Materiales y procedimientos

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

Cultivo celular: Se construyó internamente una línea celular estable HEK293T/hD1#1 (Pfizer Ann Arbor). Las células se cultivaron como células adherentes en frascos NuncT₅₀₀ en DMEM con alta glucosa (Invitrogen 11995-065), suero bovino fetal dializado al 10 % (Invitrogen 26400-044), 1 x MEM NEAA (Invitrogen 1140, HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1 x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) y genenticina 500 µg/ml (Invitrogen 10131-035) a 37 °C y el 5 % de CO₂. A las 72 o 96 horas de postcrecimiento, se enjuagaron las células con DPBS, y se añadió tripsina-EDTA al 0,25 % para desalojar las células. Entonces se añadió medio y las células se centrifugaron y se retiró el medio. Los sedimentos celulares se resuspendieron en medio *Cell Culture Freezing* (Invitrogen 12648-056) a una densidad de 4e7 células/ml. Se prepararon alícuotas de un ml de las células en crioviales y se congelaron a -80 °C para su futuro uso en el ensayo de HTRF de D1.

Procedimiento de ensayo de HTRF de AMPc de D1: Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se resuspendieron en 50 ml de medio caliente y se dejaron reposar durante 5 min antes de la centrifugación (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se retiró y el sedimento celular se resuspendió en PBS/IBMX 0,5 µM generando 2e5 células/ ml. Usando un Multidrop Combi, se añadieron 5 µl de células/pocillo a la placa de ensayo (Greiner 784085), que contenía ya 5 µl de un compuesto de prueba. Controles de compuesto [dopamina 5 µM (final) y DMSO al 0,5 % (final)] se incluyeron también en cada placa para el análisis de datos. Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se prepararon soluciones de trabajo de cAMP-D2 y anti-cAMP-criptato de acuerdo con las instrucciones de Cisbio. Usando Multidrop, se añadieron 5 µl de solución de trabajo de AMPc-D2 a la placa de ensayo que contenía el compuesto de prueba y células. Usando Multidrop, se añadieron 5 µl de soluciones de trabajo de anti-AMPc-criptato a la placa de ensayo que contenía compuesto de prueba, células y AMPc-D2. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa de ensayo se leyó en un lector de placas EnVision usando los ajustes recomendados por Cisbio. Se generó una curva patrón de AMPc usando solución madre de AMPc proporcionada en el kit de Cisbio.

Análisis de datos: El análisis de datos se realizó usando software informático. Se calcularon los efectos en porcentaje a partir de los controles de compuesto. La relación CE_{50} se determinó usando los datos de relación sin procesar del lector EnVision. La curva patrón de AMPc se usó en un programa de análisis para determinar las concentraciones de AMPc a partir de los datos de relación sin procesar. La CE_{50} de AMPc se determinó usando los datos de AMPc calculados.

5

Tabla 4. Datos biológicos para los Ejemplos 1-47

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC del compuesto	Unión a Receptor de D1 Humano, K_i (μ M); Media geométrica de 2 - 3 determinaciones	HTRF de AMPc de D1 humano, CE_{50} (μ M); Media geométrica de 2 - 6 determinaciones
1	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0303 ^c	0,176 ^a
2	4-[4-(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0348 ^b	0,355
3	(+)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,00976	0,0151
4	(-)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0104	0,0105
5	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0130 ^c	0,146 ^a
6	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,113 ^c	0,568 ^a
7	4,6-dimetil-5-[4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,00412	0,0192 ^a
8	(-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>)-diona	0,00183	< 0,00222 ^a
9	4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona, ENT-1	0,00487	0,00733 ^a
10	4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona, ENT-2	0,00504	0,00431
11	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina, ENT-1	0,0141 ^b	0,117
12	4-[4-(3,5-dimetilpiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina, ENT-2	0,0883 ^b	0,520
13	4-[4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,0931 ^b	0,260
14	6-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	0,00798 ^c	0,137

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC del compuesto	Unión a Receptor de D1 Humano, K _i (μM); Media geométrica de 2 - 3 determinaciones	HTRF de AMPc de D1 humano, CE ₅₀ (μM); Media geométrica de 2 - 6 determinaciones
15	5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	0,0975	0,417
16	5-[2-fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	0,0283	0,396
17	6-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-4-carbonitrilo	0,0392	0,374
18	5-[2-fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	0,0294 ^c	0,141
19	6-metil-5-[4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina	0,0159	0,464 ^a
20	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0443	0,238
21	2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)benzonitrilo	0,102	0,247
22	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,5-difluorofenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0548	0,538
23	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3-difluorofenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,0538 ^c	0,590 ^a
24	4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,00984	0,102
25	4-{3-fluoro-4-[4-(3-fluoroazetidín-1-il)-6-metilpirimidin-5-il]fenoxi}-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina	0,00509	0,156
26	(-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ona	0,00456	0,0730
27	(+)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ona	0,0106	0,0646
28	4-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0357	0,0549
29	6-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0679 ^b	0,119
30	4-[3-metil-4-(2-metil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]piridin-1-il)fenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,268 ^b	2,76

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC del compuesto	Unión a Receptor de D1 Humano, K_i (μM); Media geométrica de 2 - 3 determinaciones	HTRF de AMPc de D1 humano, CE_{50} (μM); Media geométrica de 2 - 6 determinaciones
31	6-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,287 ^b	0,548
32	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,0723 ^b	0,903 ^a
33	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metoxifenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,124 ^b	2,08 ^a
34	2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)benzotrilo	0,391 ^b	2,38
35	5-[2-fluoro-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]-6-metilpirimidina-4-carbonitrilo	0,0696 ^b	1,34
36	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,118 ^b	0,733
37	4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,0523	0,248 ^a
38	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina	0,129 ^b	2,52 ^a
39	(-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ona	0,0418 ^c	0,168 ^a
40	(+)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1 <i>H</i>)-ona	0,0281 ^b	0,674
41	4,6-dimetil-5-[4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0409 ^c	0,127 ^a
42	4-metil-5-[2-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona, sal trifluoroacetato	0,123	0,340
43	1,5-dimetil-6-[4-(1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	0,0175	0,0282
44 (ej. de ref.)	4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina-3-carbonitrilo	0,00460	0,0553 ^a
45 (ej. de ref.)	4,6-dimetil-5-[4-[(3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il)oxi]fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0103	0,0663 ^a
46 (ej. de ref.)	4,6-dimetil-5-[4-[(6-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il)oxi]fenil]piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,0247	0,0891
47	5-[4-[(7-metoxi-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il)oxi]fenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	0,695 ^b	1,30

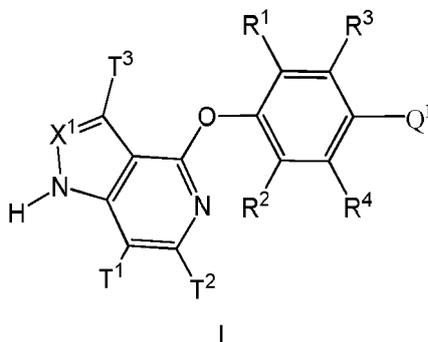
ES 2 652 514 T3

(continuación)

Número de Ejemplo	Nombre IUPAC del compuesto	Unión a Receptor de D1 Humano, K_i (μM); Media geométrica de 2 - 3 determinaciones	HTRF de AMPc de D1 humano, CE_{50} (μM); Media geométrica de 2 - 6 determinaciones
<p>a. El valor representa la media geométrica de ≥ 7 determinaciones.</p> <p>b. El valor representa una única determinación.</p> <p>c. El valor representa la media geométrica de ≥ 4 determinaciones.</p>			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



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

- 5 X¹ es N o CT⁴;
 Q¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene N, cada uno opcionalmente sustituido con un R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R¹⁰;
 T² es H;
 T³ es H;
- 10 cada uno de T¹ y T⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, F, -CN, metoxi, fluoroalcoxi C₁, metilo y fluoroalquilo C₁;
 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)OH, y C(=O)-O-(alquilo C₁₋₄), en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5
- 15 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre halo, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -SF₅, 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(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -C(=O)-N(R⁵)(R⁶), -C(=O)-R⁸, -C(=O)-OR⁸, -N(R⁷)(S(=O)₂R⁸), -S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶), -SR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes
- 20 cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -N(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -C(=O)-OR⁸, -C(=O)H, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(S(=O)₂R⁸), -S(=O)₂-N(R⁵)(R⁶), -SR⁸ y -OR⁸;
 R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;
- 25 R⁶ es H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que cada una de las selecciones de entre el grupo está opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-O-
- 30 alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 o R⁵ y R⁶ 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, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 35 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇;
 R⁸ se selecciona de 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, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que cada una de las selecciones de entre el grupo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 40 R⁹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -CN, -SF₅, -N(R⁵)(R⁶), alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇, en el que cada uno de los alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R⁵)(R⁶), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 45 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SF₅, -NO₂, oxo, tiono, 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, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -S(=O)₂N(R⁵)(R⁶), -C(=O)-N(R⁵)(R⁶), -
- 50

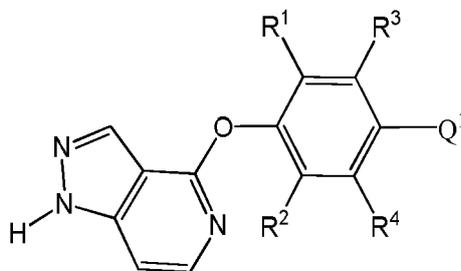
C(=O)-R⁸, -C(=O)-OR⁸, -SR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -S-(alquilo C₁₋₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄), ariloxi C₆₋₁₀, [(arilo C₆₋₁₀)-alquiloxi C₁₋₄ 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, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o R⁹ y un R¹⁰ adyacente junto con los dos átomos en el anillo en Q¹ a los que los mismos están unidos forman un anillo de benceno condensado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{10a} seleccionados independientemente; y cada R^{10a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -N(R⁵)(R⁶), -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, -SF₅, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X¹ es N.

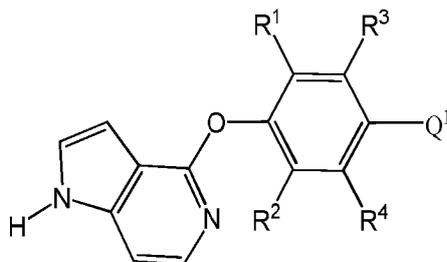
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X¹ es CT⁴.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula la:



la.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula lb:



lb.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₄;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄, un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, -N(R⁵)(R⁶) y -OR⁸;

cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es H o se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C_{3-e}, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C_{3-e}, un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -CN,

alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

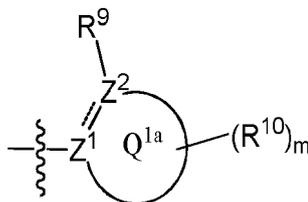
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R¹ y R² es independientemente H o halógeno.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es H y R⁴ es H, halógeno, -CN, metilo o haloalquilo C₁.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene N, cada uno sustituido con un R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R¹⁰.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Q¹ es un resto de



("Resto M^{1m}");

el anillo Q^{1a} es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N o un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que contiene N;

----- representa un enlace sencillo o doble enlace;

Z¹ es C;

Z² es C o N;

R⁹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CN, -N(R⁵)(R⁶), alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₇, en el que cada uno de los alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -N(R⁵)(R⁶), alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, oxo, tiono, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -N(R⁷)(C(=O)R⁸), -S(=O)₂N(R⁵)(R⁶), -C(=O)-N(R⁵)(R⁶), -C(=O)-R⁸, -C(=O)-OR⁸ y -OR⁸, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo C₃₋₇)-alquilo C₁₋₄, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, OH, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁶), -S-(alquilo C₁₋₄), -S(=O)₂-(alquilo C₁₋₄), arilo C₆₋₁₀, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ 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, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

o R⁹ y el R¹⁰ adyacente junto con los dos átomos en el anillo en el anillo Q^{1a} a los que los mismos están unidos forman un anillo de benceno condensado o un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{10a} seleccionados independientemente;

cada R^{10a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y m es 0, 1, 2, 3 o 4.

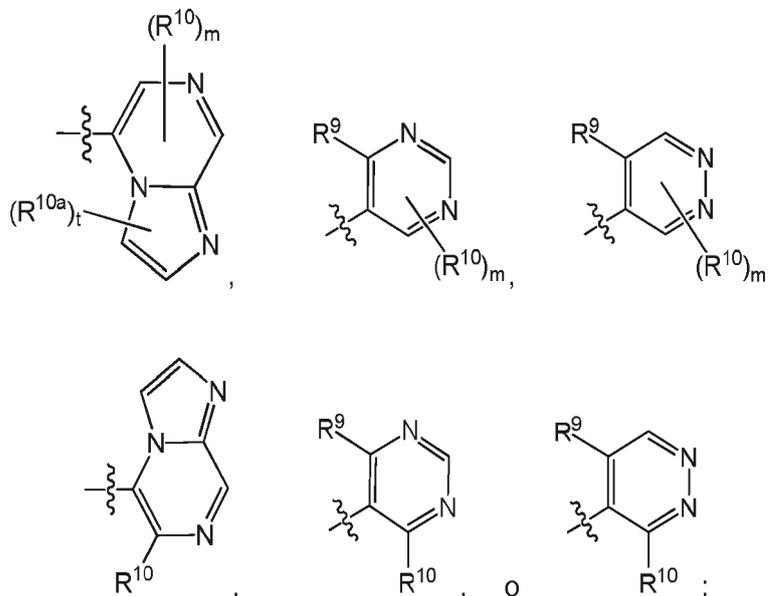
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q¹ o el anillo Q^{1a} es un piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el Resto M¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en 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, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, isoxazolo[5,4-c]piridazinilo, isoxazolo[3,4-c]piridazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 R¹⁰ y más opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10a}; o en el que el Resto M¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, piridazinilo, 1H-pirazolilo, 1H-pirrolilo, 4H-pirazolilo,

1H-imidazolilo, 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 con R⁹ y más opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁰.

13. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el Resto M¹ es

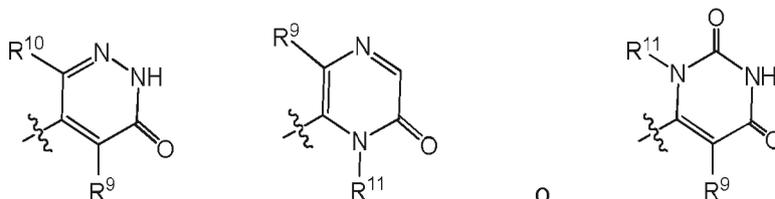


5

R^{10a} es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇; y t es 0 o 1.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que Q1 es:

10



y R¹¹ es H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₄ o -CN; y cada R¹⁰ es independientemente alquilo C₁₋₄.

16. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

15

- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- (+)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 4,6-dimetil-5-[4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-1;
- 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2H)-ona, ENT-2
- 4-[4-(4,6-dimetil-1-oxidopirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 6-metil-5-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirazina;
- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)benzocitrilo;
- 4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina;
- (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1H)-ona;

30

- 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina:
 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metoxifenoxi]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina;
 4-[3-cloro-4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenoxi]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina:
 (+)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona;
 4,6-dimetil-5-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona; y
 1,5-dimetil-6-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-fluorofenoxi]-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El compuesto de la reivindicación 1, que es (-)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona, ENT-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4,6-dimetil-5-[2-metil-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]piridazin-3(2*H*)-ona, ENT-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-5-(1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-4-iloxi)benzoniitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El compuesto de la reivindicación 1, que es (+)-1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)fenil]pirazin-2(1*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre esquizofrenia, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), impulsividad, ludopatía compulsiva, comer compulsivamente, trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia, síndrome de piernas cansadas (SPC), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor (TDM), depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de la serotonina, abuso de sustancias y farmacodependencia, recaída en el abuso de fármacos, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, desatención, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular post-isquémica, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño y dolor.