

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 630**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/IB2014/062217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207601**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14739554 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3013813**

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

30 Prioridad:

**27.06.2013 US 201361840144 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRODNEY, MICHAEL AARON;  
DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH;  
DOUNAY, AMY BETH;  
EFREMOV, IVAN VIKTOROVICH;  
GRAY, DAVID LAWRENCE FIRMAN;  
GREEN, MICHAEL ERIC;  
HENDERSON, JACLYN LOUISE;  
LEE, CHEWAH;  
MENTE, SCOT RICHARD;  
O'NEIL, STEVEN VICTOR;  
ROGERS, BRUCE NELSEN y  
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 729 630 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos heteroaromáticos y su uso como ligandos de dopamina D1

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

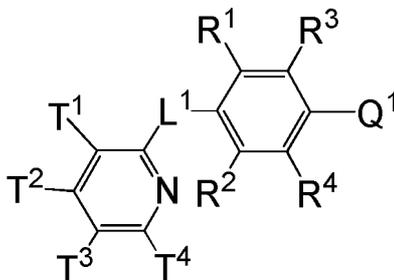
La dopamina actúa sobre las neuronas a través de dos familias de receptores de dopamina, receptores de tipo D1 (D1R) y receptores de tipo D2 (D2R). La familia de receptores tipo D1 consiste en receptores D1 y D5 que se expresan en muchas regiones del cerebro. El ARNm de D1 se ha descubierto, por ejemplo, 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). Los estudios farmacológicos han indicado que los receptores D1 y D5 (D1/D5), concretamente, los receptores de tipo D1, están vinculados a la estimulación de la adenilo ciclasa, mientras que los receptores D2, D3 y D4, concretamente, receptores tipo D2, están vinculados a la inhibición de la producción de AMPc.

Los receptores de dopamina D1 están implicados en numerosas funciones neurofarmacológicas y neurobiológicas. Por ejemplo, los receptores D1 están involucrados en diferentes tipos de funciones de memoria y plasticidad sináptica. Véase, por ejemplo, Goldman-Rakic PS et al., "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 varios trastornos psiquiátricos, neurológicos, de neurodesarrollo, neurodegenerativos, del estado anímico, motivacionales, metabólicos, cardiovasculares, renales, oftálmicos, endocrinos, y/u otros descritos en el presente documento que incluyen esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia), deterioro cognitivo asociado con la terapia con antagonistas de D2, TDAH, impulsividad, trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia por Alzheimer, enfermedad de Parkinson (EP), corea de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, 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 et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 (2010).

Son necesarios agentes nuevos o mejorados que modulen (tal como agonizar o agonizar parcialmente) D1 para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces para tratar enfermedades o dolencias asociadas con la activación desregulada de D1, tal como los descritos en el presente documento.

45 **Sumario de la invención**

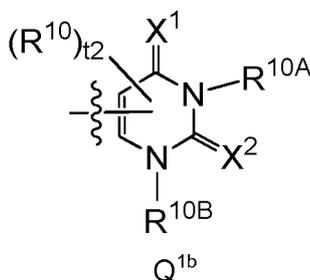
La presente invención proporciona, en parte, un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

55 cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -SF<sub>5</sub>, -OH, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-OR<sup>c</sup>, -C(=O)-R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>,

- alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>); y en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, oxo, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>); L<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en O y S; cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo) y ciclopropilmetilo; o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, oxo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>-alquil C<sub>1-2</sub>- o cicloalquilo C<sub>3-4</sub>; Q<sup>1</sup> es Q<sup>1b</sup>:



- con la condición de que un átomo de carbono del anillo del anillo Q<sup>1</sup> se une al anillo de benceno de Fórmula I; cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es independientemente O o S; cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)H, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado o un anillo de benceno condensado, en donde cada uno de los anillos condensados está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, y en donde el anillo heterocicloalquilo condensado o el anillo cicloalquilo condensado además está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 oxo; R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; R<sup>6</sup> es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>- y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> 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 entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10

miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>- y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>- está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,

10 -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquiloxi C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>10A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OH, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>),

20 R<sup>10B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup> y -C(=O)-OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4</sub>-, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquiloxi C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OC(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

25 cada R<sup>14</sup> es independientemente H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-14</sub>)-alquil C<sub>1-10</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 14 miembros)-alquil C<sub>1-10</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-10</sub>-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-10</sub>-, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)OR<sup>8</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquiloxi C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>15</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-20</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, alqueno C<sub>2-20</sub>, alquino C<sub>2-20</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-14</sub>)-alquil C<sub>1-20</sub>-, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-20</sub>-, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-20</sub>-, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-20</sub>-, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)OR<sup>8</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquiloxi C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

35 y t2 es 0 o 1.

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.

Los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son moduladores D1 (por ejemplo, D1 agonistas o agonistas parciales). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1) (por ejemplo, deterioro cognitivo, tal como deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con enfermedad de Alzheimer; esquizofrenia; enfermedad de Alzheimer; o enfermedad de Parkinson).

Como se usa en el presente documento, la expresión "n miembros" en donde n es un número entero, normalmente describe el número de átomos formadores del anillo en un resto en donde el número de átomos formadores del 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 diversos lugares en 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<sub>1-6</sub>" está específicamente destinada a incluir alquilo C<sub>1</sub> (metilo), alquilo C<sub>2</sub> (etilo), alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>. Para otro ejemplo, la expresión "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" esta específicamente destinada a incluir cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "alquilo C<sub>1-20</sub>" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 20 átomos de carbono; la expresión "alquilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 10 átomos de carbono. Para otro ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>", así como los restos alquilo de otros grupos mencionados aquí (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>) 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, *tert*-butilo, n-pentilo o n-hexilo). Para otro ejemplo más, la expresión "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono; la expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 3 átomos de carbono; la expresión "alquilo C<sub>1-2</sub>" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos, lineales o ramificados de 1 a 2 átomos de carbono; y la expresión "alquilo C<sub>1</sub>" se refiere a metilo. Un grupo alquilo opcionalmente puede sustituirse por uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueniilo" 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 alqueniilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alqueniilo C<sub>2-20</sub>" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 20 átomos de carbono; la expresión "alqueniilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 10 átomos de carbono; la expresión "alqueniilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 3 a 4 átomos de carbono; y la expresión "alqueniilo C<sub>2-4</sub>" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 4 átomos de carbono. Para otro ejemplo, la expresión "alqueniilo C<sub>2-6</sub>" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 6 átomos de carbono, que incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Un grupo alqueniilo opcionalmente puede sustituirse por uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo alqueniilo, el grupo alqueniilo puede existir como la forma E pura, la forma Z pura o cualquier mezcla de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" 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 alquinilo tiene de 2 a 20, de 2 a 10, de 2 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "alquinilo C<sub>2-6</sub>" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Para otro ejemplo, la expresión "alquinilo C<sub>2-20</sub>" se usa en el presente documento para significar radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono; la expresión "alquinilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; y la expresión "alquinilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo opcionalmente puede sustituirse por uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo, monocíclico o bicíclico (tal como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado (por ejemplo, monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo o bicíclicos que incluyen sistema espiro, condensados o unidos por puentes (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo, decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos no acumulativos y/o uno a tres grupos oxo. En algunas realizaciones, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "cicloalquilo C<sub>3-14</sub>" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado de 3 a 14 átomos de carbono que forman anillos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o ciclodecanilo); y la expresión "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado de 3 a 7 átomos de carbono que forman anillos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo). Para otro ejemplo, la

expresión "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" se refiere a anillos de hidrocarburo, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclico), no aromático, saturado o insaturado de 3 a 6 átomos de carbono formadores del anillo. Para otro ejemplo más, la expresión "cicloalquilo C<sub>3-4</sub>" 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 al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo o 1H-inden-2(3H)-ona-1-ilo). El grupo cicloalquilo opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 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. Muy frecuentemente, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "arilo C<sub>6-10</sub>" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo. El grupo arilo opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillo condensado o monocíclico con uno o más miembros de anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillo) cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. el grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos formadores del 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 (es decir, S). En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores del anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se ha definido anteriormente con 5 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; la expresión "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se ha definido anteriormente con 6 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; y la expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se ha definido anteriormente con 6 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico. Para otro ejemplo, la expresión "heteroarilo de 5 o 10 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico como se ha definido anteriormente con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos formadores de anillo en el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Un grupo heteroarilo opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillo, incluyendo uno a tres heteroátomos, o aquellos con 6 átomos formadores de anillo, incluyendo uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos condensados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros condensados que incluyen 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, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1H-pirrol[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, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, isoxazol[5,4-c]piridazinilo, isoxazol[3,4-c]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2H-piridazinilo, 1H-2-oxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-piridinilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinilo, 1H-2-oxo-pirazinilo y similares. El grupo heteroarilo opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 15 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico [incluyendo 2 o más anillos que se condensan juntos, incluyendo sistemas espiro, condensado o unidos por puentes, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, sistema de anillo de 4 a 10 miembros, sistema de anillo de 5 a 10 miembros, sistema de anillo de 4 a 7 miembros, sistema de anillo de 4 a 6 miembros o sistema de anillo de 5 a 6 miembros), incluyendo 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillo y 1 a 10 heteroátomos formadores de anillo, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Por ejemplo, ; la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 14 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos formadores del anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N; y la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 10 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos formadores del anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N. Para otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 4 a 6 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos formadores del anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N; y la expresión "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos formadores del anillo seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N. El grupo heterocicloalquilo opcionalmente puede sustituirse

por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. El grupo heterocicloalquilo también puede opcionalmente 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, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on-2-ilo, 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 ariilo y heteroariilo) condensados al anillo de heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo y derivados de los anillos heterocicloalquilo no aromáticos. Los ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo aromático condensados incluyen grupos indolinilo, isoindolinilo, isoindolin-1-ona-3-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-5-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros y anillos bicíclicos condensados de 9 o 10 miembros.

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

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> 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). Para otro ejemplo, la expresión "haloalquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno); la expresión "haloalquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno); y la expresión "haloalquilo C<sub>1-2</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> (es decir, metilo o etilo) 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). Para otro ejemplo más, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>" se refiere a un grupo metilo que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "halocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhalocicloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, la expresión "halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>" se refiere a un grupo ciclopropilo o ciclobutilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Un ejemplo de halocicloalquilo es 2-fluorociclopropan-1-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, la expresión "alcoxi C<sub>1-6</sub>" o "alquiloxi C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>); y la expresión "alcoxi C<sub>1-4</sub>" o "alquiloxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo -O-(alquilo C<sub>1-4</sub>); y la expresión "alcoxi C<sub>1-2</sub>" o "alquiloxi C<sub>1-2</sub>" se refiere a un grupo -O-(alquilo C<sub>1-2</sub>). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), *tert*-butoxi, y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C<sub>1-6</sub>). Para otro ejemplo, la expresión "haloalcoxi C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C<sub>1-4</sub>); y la expresión "haloalcoxi C<sub>1-2</sub>" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo C<sub>1-2</sub>). Para otro ejemplo más, la expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es -OCF<sub>3</sub>o -OCHF<sub>2</sub>.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" o "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo. Por ejemplo, la expresión "cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" o "cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>). Para otro ejemplo, la expresión "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" o "cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub>" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>). Los ejemplos de cicloalcoxi incluyen cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexanoxi y similares). El grupo cicloalcoxi o cicloalquiloxi opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ariloxi C<sub>6-10</sub>" se refiere a un grupo -O-(arilo C<sub>6-10</sub>). Un ejemplo de un grupo ariloxi C<sub>6-10</sub> es -O-fenilo [es decir, fenoxi]. El grupo ariloxi C<sub>6-10</sub> opcionalmente puede sustituirse por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

5 Como se usa en el presente documento, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un flúor). Por ejemplo, la expresión "fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>2</sub> se ha reemplazado por flúor). Para otro ejemplo, la expresión "fluoroalquilo C<sub>1</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub> (es decir, metilo) que  
10 tiene 1, 2 o 3 sustituyentes flúor). Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. Por ejemplo, la expresión "fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>. Para otro ejemplo, la expresión  
15 "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes flúor. Un ejemplo de fluoroalcoxi C<sub>1</sub> es -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. La expresión "hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>" o "hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>"  
20 se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. La expresión "hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" o "hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH; la expresión "hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>" o "hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH; y la expresión "hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>" o "hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>" se  
25 refiere a un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes OH. Un ejemplo de hidroxialquilo es -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Como se usa en el presente documento, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes -CN (es decir -C≡N o ciano). Por ejemplo, la expresión "cianoalquilo C<sub>1-4</sub>" se  
30 refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes -CN. Un ejemplo de cianoalquilo es -CH<sub>2</sub>-CN o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN.

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

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"  
40 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, CH<sub>3</sub>) está opcionalmente sustituido, entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden reemplazarse con grupos sustituyentes.  
45

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  
50 átomo C en la posición 4 del piperidinilo). Para otro ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo) o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, después, tal sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos formadores de anillo en ese anillo que son sustituibles  
55 (es decir, unidos a uno o más átomos de hidrógeno), a menos que se especifique lo contrario o esté implícito en el contexto.

Cuando se describe un resto sustituido u opcionalmente sustituido sin indicar el átomo a través del cual tal resto está unido a un sustituyente, entonces el sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo apropiado en tal  
60 resto. Por ejemplo en un arilalquilo sustituido, un sustituyente en el arilalquilo [por ejemplo, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub>-] puede estar unido a cualquier átomo de carbono en la parte alquilo o en la parte arilo del arilalquilo. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

65 Tal como se ha señalado 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, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de adición de ácidos o de bases que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula I.

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

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, 10 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 xinafoato.

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

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

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los métodos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de 25 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, isómeros (incluyendo por 30 ejemplo estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos de los mismos.

Como se conoce para el experto en la materia, los compuestos de amina (es decir, aquellos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo aminas terciarias, pueden formar *N*-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o *N*-óxidos de amina). Un *N*-óxido tiene la fórmula de  $(R^{100}R^{200}R^{300})N^+-O^-$  en la que la amina precursora  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  puede ser, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, cada uno de  $R^{100}$ ,  $R^{200}$ ,  $R^{300}$  es 35 independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo o similar), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo,  $(R^{100}R^{200}R^{300})N$  juntos forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-bencilpirrolidina o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente nitrógeno de imina heterocíclico o heteroaromático o átomo de nitrógeno de tipo piridina



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



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) puede ser capaz de formar un *N*-óxido del mismo (por ejemplo, mono-*N*-*N*-óxidos, bis-*N*-óxidos o multi-*N*-óxidos o mezclas de los mismos dependiendo de los números de átomos de 50 nitrógeno adecuados para formar *N*-óxidos estables).

Como se usa en el presente documento, la expresión "*N*-óxido (s)" se refiere a todas las formas posibles, y en particular todas las formas de *N*-óxido estables de los compuestos de amina (por ejemplo, compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en el presente documento, tal como mono-*N*- 55 óxidos (incluyendo isómeros diferentes cuando más de un átomo de 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.

Los compuestos de Fórmula I y sus sales descritos en el presente documento incluyen además *N*-óxidos de los 60 mismos.

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo sales de los mismos) pueden existir un continuo de estados sólidos que

varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en que el material carece de un orden de largo alcance al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente tales materiales no proporcionan modelos de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de un sólido aparente a un material con propiedades líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, generalmente 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 al nivel molecular y proporciona un modelo de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo las sales de los mismos), pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una esteoquímica 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 de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo las sales de los mismos), pueden existir en forma de clatratos u otros complejos (por ejemplo, cocristales). Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Los cocristales se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o moliendo físicamente los componentes juntos; véase O. Almarsson and 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 (incluyendo las sales de los mismos) también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el resultante 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 "anfífilicos" y consisten en moléculas que poseen 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 and A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

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

Los profármacos puede producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985) o en Prodrugs: Challenges and Reward, edición de 2007, editado por Valentino Stella, Ronald Borhardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, páginas 134-175 (Springer, 2007).

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

También pueden existir, los metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco.

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

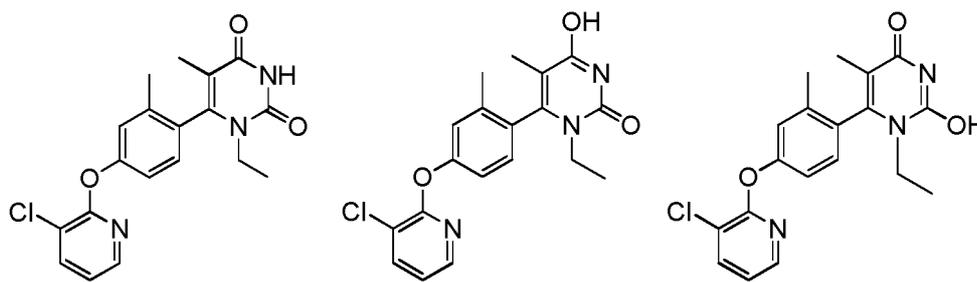
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I (incluyendo las sales de los mismos), pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I pueden representarse en el presente documento usando una línea sólida (——), una cuña sólida (▬), o una cuña punteada (⋯▬). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese 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. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos 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, a menos 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 (incluyendo las sales de los mismos), pueden existir en y/o aislarse como atropisómeros (por ejemplo, uno o más atropenantiómeros). Los expertos en la materia reconocerán que puede existir atropisomerismo en un compuesto que tiene dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos mediante un enlace simple). Véase por ejemplo, Freedman, T.B. et al., *Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism*. *Chirality* 2003, 15, 743-758; y Bringmann, G. et al., *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 donde se produce una forma de cristal homogéneo que contiene ambos enantiómeros en cantidades de equimolares. Otro tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que las dos formas del cristal se producen en cantidades molares iguales o diferentes comprendiendo cada una de ellas un único enantiómero.

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

Para otro ejemplo, cuando se desvela uno de los siguientes tres tautómeros de la invención en la sección experimental en el presente documento, los expertos en la materia reconocerán fácilmente que la invención también incluye cada uno de los otros.



La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I (incluyendo sales de los mismos) en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza.

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

Determinados 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 de tritio radiactivo, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su

facilidad de incorporación y medios de detección sencillos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

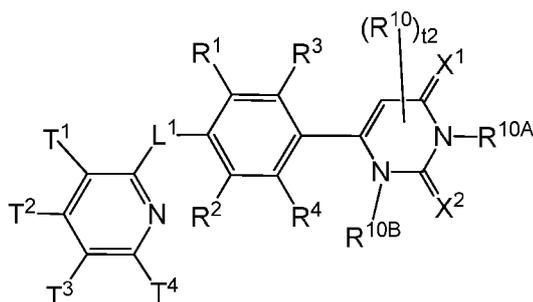
10 Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I (incluyendo sales de los mismos) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

15 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $\text{L}^1$  es O.

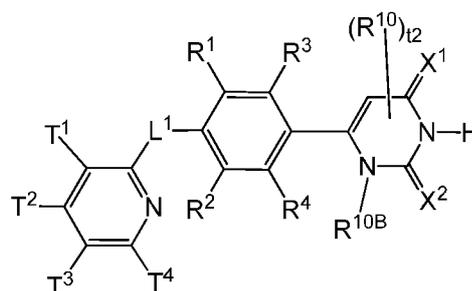
Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $\text{L}^1$  es S.

20 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $\text{X}^1$  es O. En una realización más,  $\text{X}^2$  es O. Aún en una realización más, cada uno de  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  es O.

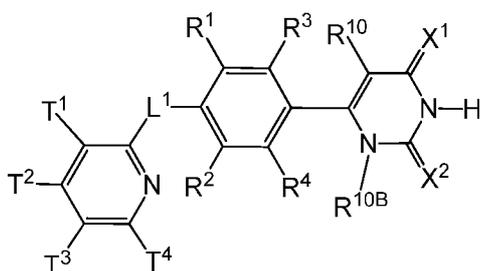
25 Una realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4 o IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10:



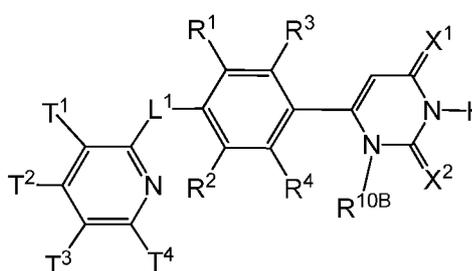
IB-1



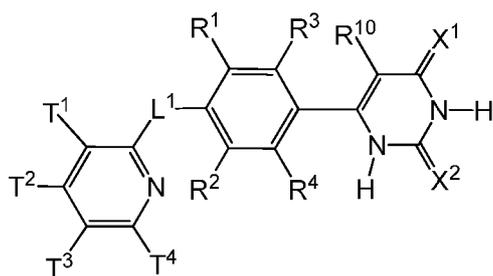
IB-2



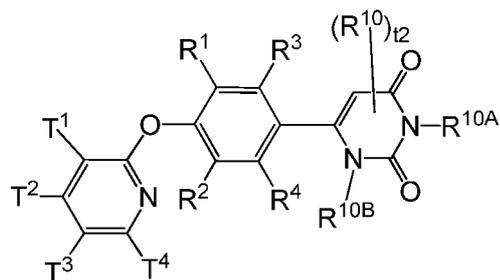
IB-3



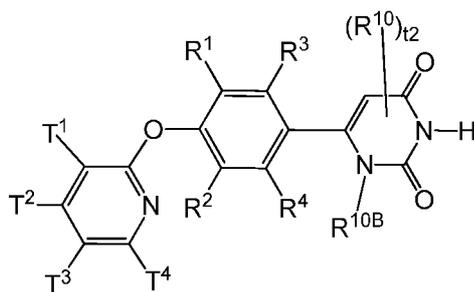
IB-4



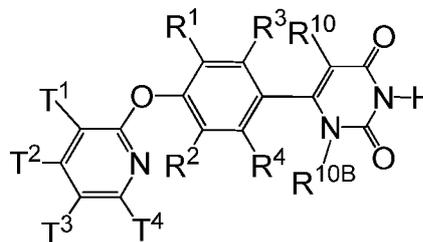
IB-5



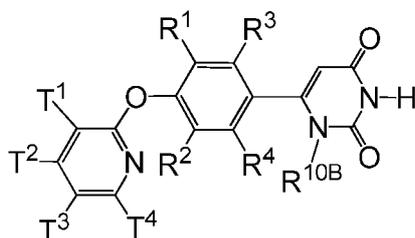
IB-6



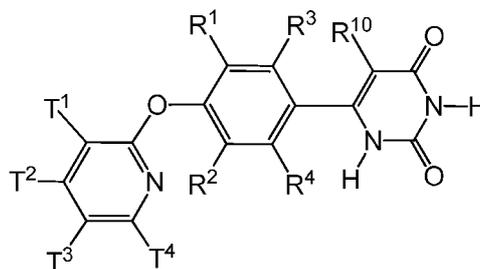
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10.

En una realización de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención o en una realización de un compuesto de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la presente invención:

10  $R^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{10}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ; y en donde cada uno del cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de  $R^{10}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilalquilo  $C_{1-4}$ , cianoalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ;

15  $R^{10A}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilalquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-4}$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$  y  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ; y

20  $R^{10B}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{10B}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ; y en donde cada uno del cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de  $R^{10B}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilalquilo  $C_{1-4}$ , cianoalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ .

25 En una realización más del compuesto anterior de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o en una realización adicional del compuesto anterior de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{10B}$  se selecciona independientemente

entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y ciclopropilo. En una realización adicional más, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>10b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub> y ciclopropilo. En otra realización adicional, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>10b</sup> es independientemente metilo o etilo. Aún en una realización adicional más, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>10b</sup> es metilo.

5 En una realización de un compuesto de Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub> y alqueno C<sub>2-4</sub> (por ejemplo, alilo). En una realización adicional, R<sup>10a</sup> no es H.

10 En una realización de un compuesto de Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OH, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup> y -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>. En una realización adicional, R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup> y -CH<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>. En una realización adicional más, R<sup>10a</sup> no es H.

20 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10, es decir, un compuesto de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -C(=O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)OH y C(=O)-O-(alquilo C<sub>1-4</sub>), en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y en donde el cicloalquilo C<sub>3-4</sub> de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional más, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente H, metilo o halógeno (por ejemplo, F). En otra realización adicional, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente H o halógeno (por ejemplo, F). En una realización adicional más, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

35 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, en donde cada uno del alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y en donde el cicloalquilo C<sub>3-4</sub> de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H, F, Cl, CN o metilo en donde el metilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional más, R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es H, halógeno o metilo, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización adicional, R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es metilo.

45 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente H, metilo o halógeno (por ejemplo, F o Cl); y cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H, halógeno (por ejemplo, F o Cl), CN o metilo en donde el metilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H, y R<sup>4</sup> es H, halógeno o metilo. En una realización adicional más, R<sup>4</sup> es H o metilo. En otra realización adicional, R<sup>4</sup> es metilo.

50 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, metilo o metoxi, en donde cada uno del metilo y metoxi está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado o un anillo de benceno condensado, en donde cada uno de los anillos condensados está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, y en donde el anillo heterocicloalquilo condensado o el anillo cicloalquilo condensado además está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 oxo. En una realización adicional, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, metilo, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, metoxi o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>. En una realización adicional más, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado opcionalmente sustituido. En otra realización adicional, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es H.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y en donde el cicloalquilo C<sub>3-4</sub> de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>. En una realización adicional, al menos uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> es distinto de H.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> es distinto de H. En una realización más, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno and -OH. En una realización adicional más, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En otra realización adicional, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, etilo, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, metoxi, etoxi y haloalcoxi C<sub>1-2</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>, metoxi y haloalcoxi C<sub>1</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y haloalquilo C<sub>1-2</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> es haloalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>).

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi y haloalcoxi C<sub>1-2</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> es haloalcoxi C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>).

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> es halógeno.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>. En una realización adicional, T<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-4</sub>.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno and -OH. En una realización adicional, T<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional más, T<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metilo, etilo, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> y haloalcoxi C<sub>1-2</sub>. En otra realización adicional, T<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metilo, -CH<sub>2</sub>OH y haloalquilo C<sub>1</sub>. Aún en una realización adicional más, T<sup>2</sup> es H.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>. En una realización adicional, T<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, metilo, -CH<sub>2</sub>OH y haloalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>). En una realización adicional más, T<sup>3</sup> es H.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>4</sup> es H, halógeno, metilo, -CH<sub>2</sub>OH o haloalquilo C<sub>1</sub>. En una realización adicional, T<sup>4</sup> es H o F. Aún en una realización más, T<sup>4</sup> es H.

En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10),

- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, haloalcoxi C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo y halociclopropilo; y T<sup>4</sup> es H. En una realización más, cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, metoxi y haloalcoxi C<sub>1</sub>; y T<sup>4</sup> es H. Aún en una realización más, cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno (F, Cl, Br o I), metilo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>), -CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, metoxi y fluoroalcoxi C<sub>1</sub> (por ejemplo, -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>); y T<sup>4</sup> es H. Todavía en una realización más, T<sup>1</sup> es distinto de H y al menos uno de T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> es H. En una realización más, cada uno de T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> es H.
- 10 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br o I), metilo, -CH<sub>2</sub>OH, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>), metoxi, fluoroalcoxi C<sub>1</sub> (por ejemplo, -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>), ciclopropilo y fluorociclopropilo; y cada uno de T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> es H.
- 15 En una realización de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IB-1 a IB-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, haloalcoxi C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo y halociclopropilo; cada uno de T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, haloalcoxi C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo y halociclopropilo; y T<sup>4</sup> es H. En una realización más, uno de T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> es H y el otro no es H. En otra realización más, T<sup>2</sup> es H y T<sup>3</sup> no es H. Aún en otra realización más, T<sup>2</sup> no es H y T<sup>3</sup> es H.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-1 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-2 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-3 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-4 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-5 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-6 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-7 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-8 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-9 o una sal del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-10 o una sal del mismo.

- 35 En una realización de un compuesto de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>10B</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y ciclopropilo; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente H, metilo o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H, F, Cl, CN o metilo en donde el metilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>; T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, haloalcoxi C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo y halociclopropilo; cada uno de T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, haloalcoxi C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo y halociclopropilo; y T<sup>4</sup> es H. En una realización más, cada uno de R<sup>10</sup> y R<sup>10B</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub> y ciclopropilo; cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H; R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es metilo. Aún en una realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-1 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-2 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-3 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-4 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-5 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-6 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-7 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-8 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-9 o una sal del mismo. Aún en otra realización adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula IB-10 o una sal del mismo.

En una realización, la invención también proporciona uno o más de los compuestos descritos en la sección Ejemplos de la aplicación en cuestión, siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los *N*-óxido.

Una realización de la invención preventiva proporciona un compuesto seleccionado entre:

- 65 (-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 (-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 (-)-6-{4-[[3-cloro-5-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 6-{4-[[3-cloro-4-metilpiridin-2-il]oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 (-)-6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 5 6-{4-[[3-cloropiridin-2-il]sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 (-)-6-(4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 6-{4-[[3-ciclopropilpiridin-2-il]oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona; y  
 1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, como el ácido cítrico, pueden emplearse junto con varios disgregantes como el almidón, ácido alginico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes como la sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, los agentes lubricantes, como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco, suelen ser útiles para la preparación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluye lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en el mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

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

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

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. Un experto en la materia apreciará que la composición puede formularse en una dosis subterapéutica de modo que se prevean dosis múltiples.

50 En una realización, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables) son moduladores D1. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I es un agonista D1 [es decir, que une (que tiene afinidad para) y que activa los receptores D1]. En algunas realizaciones, usando dopamina como un agonista completo de referencia D1, un compuesto de Fórmula I es un superagonista (es decir, un compuesto que es capaz de producir una respuesta máxima mayor que el agonista D1 endógeno, dopamina, para un receptor D1, y por lo tanto exhibiendo una eficacia de más del 100 %, por ejemplo 120 %). En algunas realizaciones, usando dopamina como un agonista completo de referencia, un compuesto de Fórmula I es un agonista D1 completo (es decir, que tiene una eficacia de aproximadamente el 100 %, por ejemplo, 90 %-100 %, en comparación con la de la dopamina). En algunas realizaciones, usando dopamina como un agonista completo de referencia D1, un compuesto de Fórmula I es un agonista parcial [es decir, un compuesto que tiene solo eficacia parcial (es decir, menos del 100 %, por ejemplo 10 %-80 % o 50 %-70 %) en un receptor D1 en relación con el agonista completo, dopamina, aunque se une y activa un receptor D1]. Un agonista D1 (incluyendo superagonista, agonista completo y agonista parcial) puede agonizar o agonizar parcialmente una actividad de D1. En algunas realizaciones, el CE<sub>50</sub> de un compuesto de Fórmula I con

respecto a D1 es menor que aproximadamente 10  $\mu\text{M}$ , 5  $\mu\text{M}$ , 2  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, o 1 nM.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles para modular (como agonizar o agonizar parcialmente) una actividad del receptor D1 (ya sea *in vitro* o *in vivo*).

Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1).

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

Los trastornos mediados por D1 (o asociados a D1) incluyen *trastornos neurológicos* [como el síndrome de Tourette; discinesia tardía; Enfermedad de Parkinson (que incluye, por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con la EP);  
 15 trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia [por ejemplo, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH, demencia asociada a Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia relacionada con fármacos (por ejemplo, demencia asociada con farmacoterapia, como la terapia con antagonistas D2)], delirio y deterioro cognitivo (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con EA o deterioro cognitivo asociado con EP) y deterioro cognitivo leve]; corea/enfermedad de Huntington; y síndrome de piernas inquietas (RLS)]; *trastornos psiquiátricos* [como deterioro cognitivo (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con farmacoterapia (por ejemplo, terapia con antagonistas de D2); ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluida la manía alucinatoria aguda);  
 20 trastornos de control de impulsos/impulsividad (incluido el juego compulsivo y el trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluido 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 posparto y depresión resistente al tratamiento (TRD)}; trastornos psicomotores; trastornos psicóticos [incluyendo esquizofrenia (incluyendo, por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia), trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante]; abuso de sustancias y drogodependencia (incluida la dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de las anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina y síndrome de abstinencia de drogas); recaída del abuso de drogas, trastornos de la alimentación (incluida la anorexia, bulimia, trastorno por atracones, comer en exceso, hiperfagia y pagofagia); trastorno del espectro autista (por ejemplo, autismo); apatía crónica, anhedonia,  
 25 fatiga crónica, trastorno afectivo estacional y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluido trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, y autismo)], *trastornos endocrinos* (como hiperprolactinemia), u otros trastornos que incluyen somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, inatención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil, disfunción sexual post-SSRI), dolor, migraña, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperglucemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, septicemia, necrosis tubular post-isquémica, insuficiencia renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión), insuficiencia cardíaca congestiva, hipotonía ocular postoperatoria, trastornos del sueño y síndrome de serotonina.

Otra realización de la invención proporciona los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de *trastornos neurológicos* [como el síndrome de Tourette; discinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos (por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con la terapia con antagonistas de D2), delirio, y deterioro cognitivo leve)]; RLS; y corea/enfermedad de Huntington], *trastornos psiquiátricos* [como ansiedad (incluido trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluida la manía alucinatoria aguda);  
 50 trastornos de control de impulsos/impulsividad (incluido el juego compulsivo y el trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluido el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica y depresión posparto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); dependencia de drogas (incluida la dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de las anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina y síndrome de abstinencia de drogas); trastornos de la alimentación (incluida la anorexia, bulimia, trastorno por atracones, hiperfagia y pagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de conducta y autismo)], o *trastornos endocrinos* (como la hiperprolactinemia) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención incluye los compuestos 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 entre esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia), deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado

con esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a la EA, deterioro cognitivo asociado a la EP, deterioro cognitivo asociado con farmacoterapia (por ejemplo, terapia con antagonistas de D2) y deterioro cognitivo leve], trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), impulsividad, juego compulsivo, un trastorno de la alimentación (por ejemplo, anorexia, bulimia, trastorno por atracones, comer en exceso, hiperfagia y pagofagia), trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada al VIH, demencia por Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno de estrés posttraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión posparto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída del abuso de drogas, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, inatención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual posterior al SSRI), 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.

También se describe un método para tratar la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia) o psicosis en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia o deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo [por ejemplo, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado con EA, o deterioro cognitivo asociado con EP] en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención incluye los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la EA (por ejemplo, tratamiento de deterioro cognitivo asociado con EA), EP (por ejemplo, tratamiento del deterioro cognitivo asociado con la EP), RLS, depresión, o MDD en un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto (incluida una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia), una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a esa cantidad que tiene el efecto de aliviar en cierta medida (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia, o síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, o deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia).

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o dolencia a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se define aquí "tratar". El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

La administración de los compuestos de Fórmula I puede efectuarse mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intranasales, vías inhaladas, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse/efectuarse por vías orales.

Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para

producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico necesario. Las especificaciones de las formas farmacéuticas unitarias de la invención vienen determinadas por varios factores, tales como las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se va a conseguir. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden usarse para tratar seres humanos.

Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la dolencia a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Además, hay que entender que, para cualquier sujeto concreto, deben ajustarse las pautas posológicas específicas con el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse 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 la escalada de dosis en un mismo paciente según determine el experto en la técnica. La determinación de las dosis y los regímenes adecuados para la administración del agente quimioterapéutico es bien conocida en la técnica relevante y se entenderá que es algo abarcado por el experto en la materia una vez que se proporcionan las enseñanzas divulgadas en el presente documento.

La cantidad del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada dependerá del sujeto que se trate, la gravedad de la enfermedad o la dolencia, la tasa de administración, La disposición del compuesto y el criterio del médico a cargo del tratamiento. En general, una dosis eficaz está 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 equivaldría 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 de los intervalos mencionados anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún más grandes sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores primero puedan dividirse en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "tratamiento combinado" se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente contra la esquizofrenia), ya sea secuencial o simultáneamente.

La presente divulgación incluye el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una única forma farmacéutica. En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula I (que incluye 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 transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de Fórmula I (que los incluyen o sus sales farmacéuticamente aceptables), dependiendo de la enfermedad, trastorno o dolencia a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar junto con las composiciones de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa:

- (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas de los receptores adenosina A<sub>2A</sub> tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;
- (ii)  $\beta$ -amiloide (o fragmentos de los mismos), como A $\beta$ <sub>1-15</sub>conjugado con el epítipo de unión a pan DR HLA (PADRE) y ACC-001 (Elan/Wyeth);
- (iii) anticuerpos contra  $\beta$ -amiloide (o fragmentos de los mismos), como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);
- (iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluidos aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilación de amiloide) 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 (betabloqueantes) como el carteolol;
- (vii) anticolinérgicos como la amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);
- (viii) anticonvulsivos como la carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);
- (ix) antipsicóticos, como la lurasidona (también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo);
- (x) bloqueantes de los canales de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT) como tolcapona (TASMAR);
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central, como la cafeína;
- (xiii) corticoesteroides como prednisona (ESTERAPRADO, DELTASONA);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina, como apomorfina (APOKYN);

- (xv) antagonistas del receptor de dopamina, como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE, antagonista de dopamina D2, como quetiapina);  
 (xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina, como maleato de nomifensina (MERITAL);  
 (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);  
 5 (xviii) antagonistas de histamina 3 (H<sub>3</sub>), como ciproxifan;  
 (xix) inmunomoduladores, como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE);  
 (xx) inmunosupresores, como el metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);  
 (xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);  
 10 (xxii) levodopa (o su metil o etil éster), solo o en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));  
 (xxiii) antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como la memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);  
 (xxiv) inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) como selegilina (EMSAM);  
 (xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M1) como el cloruro de betanecol (DUVOID, URECHO-LINE);  
 15 (xxvi) fármacos neuroprotectores como laoxima 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona;  
 (xxvii) agonistas del receptor nicotínico como epibatidina;  
 (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) como atomoxetina (STRATTERA);  
 (xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, los inhibidores de PDE9, como BAY 73-6691 (Bayer AG) y los inhibidores de PDE 10 (por ejemplo, PDE10A), como papaverina;  
 20 (xxx) otros inhibidores de la PDE, incluidos (a) inhibidores de la PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores de la PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil) adenina (EHNA)), (c) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, rolipram), e (d) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));  
 (xxxi) quinolinas como la quinina (incluidas sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);  
 25 (xxxii) inhibidores de  $\beta$ -secretasa como WY-25105;  
 (xxxiii) inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa como LY-411575 (Lilly);  
 (xxxiv) antagonistas de receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT<sub>1A</sub>) como espiperona;  
 (xxxv) agonistas del receptor 4 de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT<sub>4</sub>), como PRX-0 gi40 (Epix);  
 (xxxvi) antagonistas de receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT<sub>6</sub>) como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);  
 30 (xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), como alaproclate, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);  
 (xxxviii) factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); ERSOFERMIN, neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina;

y similares.

- El compuesto de Fórmula I (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se usa opcionalmente  
 40 junto con otro agente activo. Dicho agente activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico o un agente contra la enfermedad de Parkinson o un agente contra el Alzheimer. En consecuencia, otra realización de la invención proporciona métodos para tratar un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, un trastorno neurológico y psiquiátrico asociado con D1), que comprende administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (incluido un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el óxido de W) y que  
 45 comprende además administrar otro agente activo.

- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, distinto del compuesto de Fórmula I (que incluye o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que es útil para el tratamiento de un trastorno del sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen  
 50 antidepresivos, antipsicóticos (como un antiesquizofrénico), analgésicos, agentes contra la enfermedad de Parkinson, anti-LID (discinesia inducida por levodopa), agentes contra el Alzheimer y la ansiedad. Los ejemplos de clases particulares de antidepresivos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas de los receptores de NK-1, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y antidepresivos atípicos. Incluyendo los inhibidores de la recaptación de norepinefrina, que incluyen aminas tricíclicas terciarias y aminas tricíclicas secundarias. Los ejemplos de aminas tricíclicas terciarias adecuadas y aminas tricíclicas secundarias incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepinina, butriptilina, iprindol,  
 60 lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina y tranilciclopamina. Los ejemplos de inhibidores reversibles adecuados de la monoaminoxidasa incluyen moclobemida. Los ejemplos de inhibidores adecuados de la recaptación de serotonina y noradrenalina de uso en la presente invención incluyen venlafaxina.  
 65 Los ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes contra el Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor de NMDA tales como

memantina; e inhibidores de la colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Los ejemplos de clases adecuadas de agentes contra la ansiedad que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de la serotonina 1A (5-HT1A), especialmente agonistas parciales de 5-HT1A y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam. Los agonistas o antagonistas adecuados del receptor 5-HT1A incluyen bupiriona, flexinosán, gepirona, y ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y quetiapina. Los agonistas de nicotina acetilcolina adecuados incluyen isproniclina, 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 la descarboxilasa DOPA (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista del receptor de adenosina A<sub>2A</sub> [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α-metilidopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o m-hidroxibenzilhidrazina), un agonista de la dopamina [como la apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NE-UPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline) y sarizotan], un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) [como la selegilina (EM-SAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MAR-PLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatone (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, Harmina (también conocido como telepatina o banasterina), harmalina, linezolda (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL)], un inhibidor de catecol O-metiltransferasa (COMT) [como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona], un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) [como la amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de bencotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicitloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINA, tolterodina (DE-TROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantina (PROBANTINA), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramine (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL)], o una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes contra la esquizofrenia incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona.

Tal como se ha señalado anteriormente, los compuestos de Fórmula I (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) se pueden usar en combinación con uno o más agentes contra la esquizofrenia adicionales que se describen en el presente documento. Cuando se usa tratamiento combinado, el uno o más agentes contra la esquizofrenia adicionales pueden administrarse secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente contra la esquizofrenia adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o un N-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores).

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

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero (incluido el deterioro cognitivo asociado con la EP), incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), como se ha definido anteriormente (incluidos los hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables), junto con uno o más (por ejemplo, uno a tres) agentes contra la enfermedad de Parkinson, como L-DOPA, en la que las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman en conjunto son terapéuticamente eficaces para tratar la enfermedad de Parkinson.

Se entenderá que los compuestos de Fórmula I representados anteriormente no se limitan a un estereoisómero particular (por ejemplo, enantiómero o atropisómero) mostrado, sino que también incluyen todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de la invención, incluidas las sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

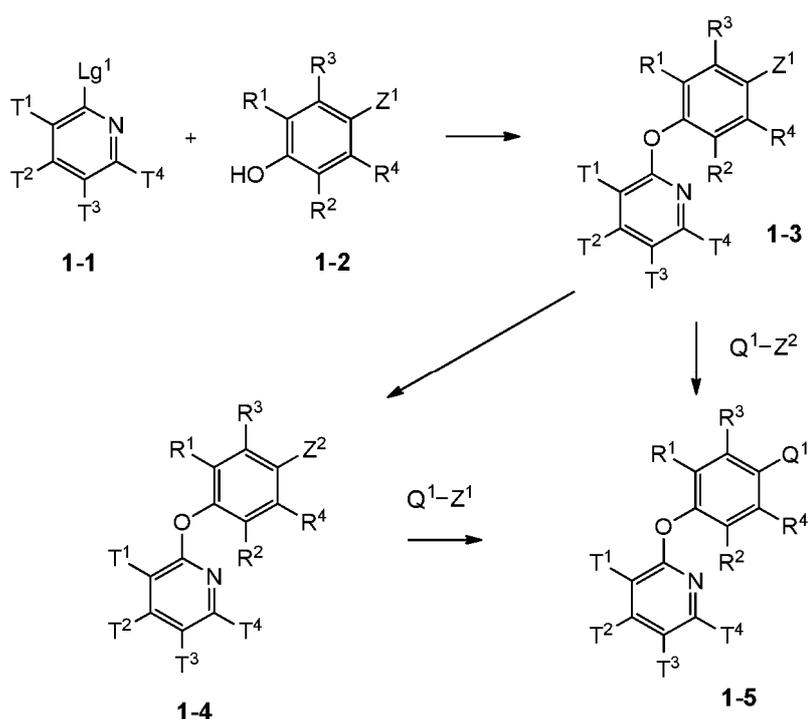
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo con disolventes adecuados, que pueden ser seleccionados fácilmente por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes),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

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

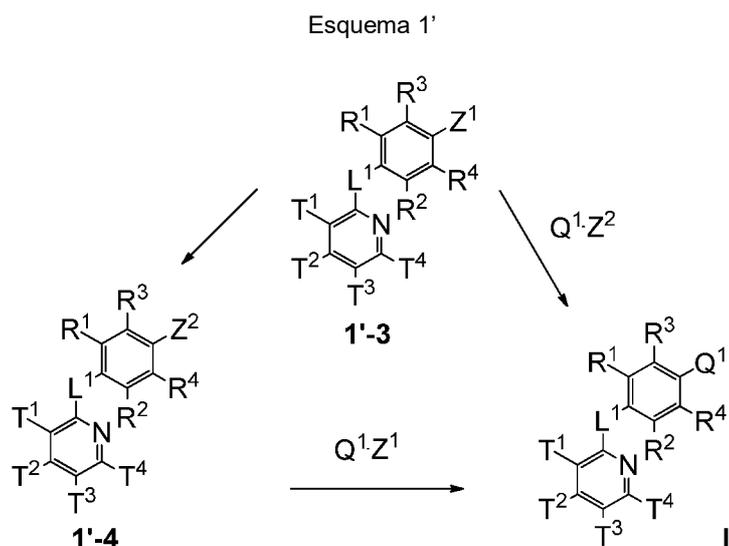
El seguimiento de las reacciones puede realizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía 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,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10\text{B}}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11\text{A}}$ ,  $\text{T}^1$ ,  $\text{T}^2$ ,  $\text{T}^3$ ,  $\text{T}^4$ ,  $\text{Q}^1$  y  $\text{X}^1$ , y la Fórmula I estructural en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se han definido anteriormente. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de las descripciones proporcionadas en el presente documento. Determinados procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención y los intermedios de los mismos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran en los siguientes esquemas de reacción. Se describen otros procedimientos en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento (que incluyen la descripción correspondiente) son solo a título ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

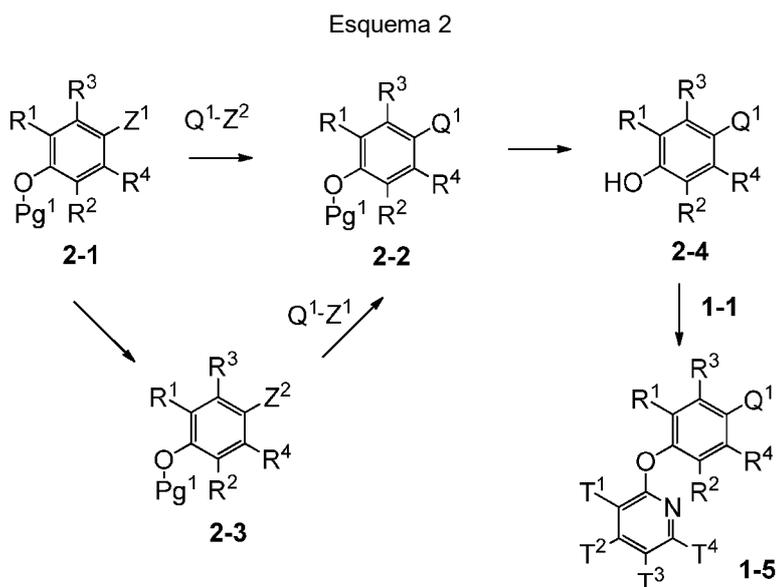
Esquema 1



El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula 1-5 (es decir, compuestos de Fórmula I en donde  $L^1$  es O). Con respecto al Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1-1 [en donde  $Lg^1$  es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, F, Cl o Br)] y 1-2 [en donde  $Z^1$  puede ser, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, Br o I) o trifluorometanosulfonato (triflato)] están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 1-3 puede prepararse mediante el 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 apropiado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Como alternativa, puede emplearse un acoplamiento catalizado por metal (tal como usando un catalizador de paladio o de cobre) para conseguir el acoplamiento anteriormente mencionado. En esta variante del acoplamiento, una mezcla de un compuesto de Fórmula 1-1 y un compuesto de Fórmula 1-2 puede calentarse en presencia de una base (tal como  $Cs_2CO_3$ ), un catalizador de metal [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo,  $Pd(OAc)_2$ ] y un ligando [tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (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  $Q^1-Z^2$  [en la que  $Z^2$  puede ser Br;  $B(OH)_2$ ;  $B(OR)_2$  en donde cada R es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$  o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 o 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ ; un resto de trialkilestaño; o similares] mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula  $Q^1-Z^2$  están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento o por métodos análogos a los descritos en la técnica química. Como alternativa, un compuesto de Fórmula 1-3 puede convertirse a un compuesto de Fórmula 1-4 (en la que  $Z^2$  se define como anteriormente). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1-3 (en donde  $Z^1$  es halógeno, tal como Br o I) puede convertirse a un compuesto de Fórmula 1-4 [en donde  $Z^2$  es  $B(OH)_2$ ;  $B(OR)_2$  en donde cada R es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$  o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ ] mediante procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. En este ejemplo, esta reacción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 1-3 (en donde  $Z^1$  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 donde  $Z^1$  es halógeno, tal como Br) puede convertirse a un compuesto de Fórmula 1-4 (en donde  $Z^2$  es un resto trialkilina) 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 donde  $Z^1$  es halógeno, tal como Br) con un hexaalkyldiestannano (tal como hexametildiestannano) en presencia de un catalizador de paladio [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)] en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Después, puede hacerse reaccionar un compuesto de Fórmula 1-4 con un compuesto de Fórmula  $Q^1-Z^1$  (en donde  $Z^1$  se define como anteriormente) mediante una reacción de acoplamiento catalizada por un metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula  $Q^1-Z^1$  están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento o por métodos análogos a los descritos en la técnica química. El tipo de reacción empleado depende de la selección de  $Z^1$  y  $Z^2$ . Por ejemplo, cuando  $Z^1$  es halógeno o triflato y el reactivo  $Q^1-Z^2$  es un ácido borónico o éster borónico, puede usarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, (J. Organomet. Chem. 1999, 576: 147-168; N. Miyaara and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A.F. Littke et al., 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  $Q^1-Z^2$  y una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente orgánico adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF). Se añade un catalizador de paladio, tal como precatalizador S-Phos {también conocido como aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-*terc*-butil metil éter}, y la mezcla de reacción se calentó. Como alternativa, cuando  $Z^1$  es halógeno o triflato y  $Z^2$  es trialkilestaño, puede usarse un acoplamiento Stille [V. Farina et al., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Más específicamente, puede combinarse un compuesto de Fórmula 1-3 (en donde  $Z^1$  es Br, I o triflato) con un compuesto de Fórmula  $Q^1-Z^2$  (en donde el compuesto  $Q^1-Z^2$  es un compuesto  $Q^1$ -estannano) en presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, y la reacción puede calentarse. Cuando  $Z^1$  es Br, I o triflato y  $Z^2$  es Br o I, puede usarse un acoplamiento de Negishi [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula 1-3 (en donde  $Z^1$  es Br, I o triflato) puede transmetalarse por tratamiento con 1 a 1,1 equivalentes de un reactivo de alquil-litio seguido de una solución de 1,2 a 1,4 equivalentes de cloruro de zinc en un disolvente apropiado, tal como THF a una temperatura que oscila entre  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de calentarse hasta una temperatura entre  $10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción puede tratarse con un compuesto de Fórmula  $Q^1-Z^2$  (en donde  $Z^2$  es Br o I), y se calentó de  $50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  con la adición de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La reacción se puede llevar a cabo durante tiempos que oscilan entre 1 y 24 horas para producir el compuesto de Fórmula 1-5.



- 5 Similar a las transformaciones químicas descritas en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse partiendo de compuestos de Fórmula 1'-3 de acuerdo con el Esquema 1'

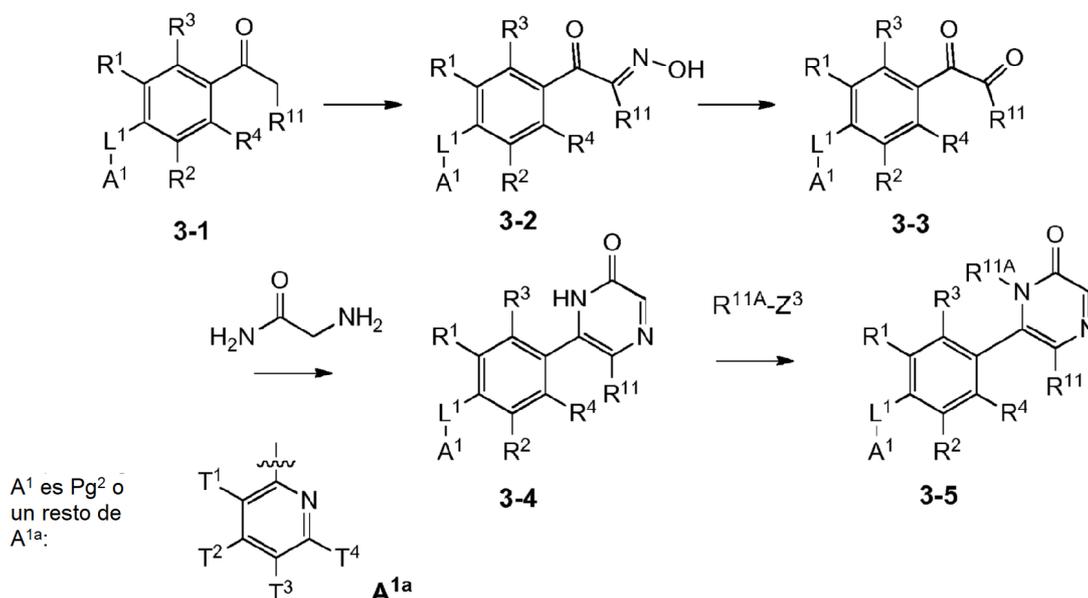


10

- El Esquema 2 también se refiere a preparación de compuestos de Fórmula 1-5. Con respecto al Esquema 2, los compuestos de Fórmula 1-5 pueden prepararse usando 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 donde Pg<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado, tal como metilo, bencilo, tetrahidropiraniolo (THP) o *terc*-butildimetilo (TBs)] están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 2-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 2-2 ya sea directamente o después de conversión a un compuesto de Fórmula 2-3 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Después, un compuesto de Fórmula 2-2 puede desprotegerse, usando las condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg<sup>1</sup>, para obtener un compuesto de Fórmula 2-4, que a su vez puede acoplarse 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.

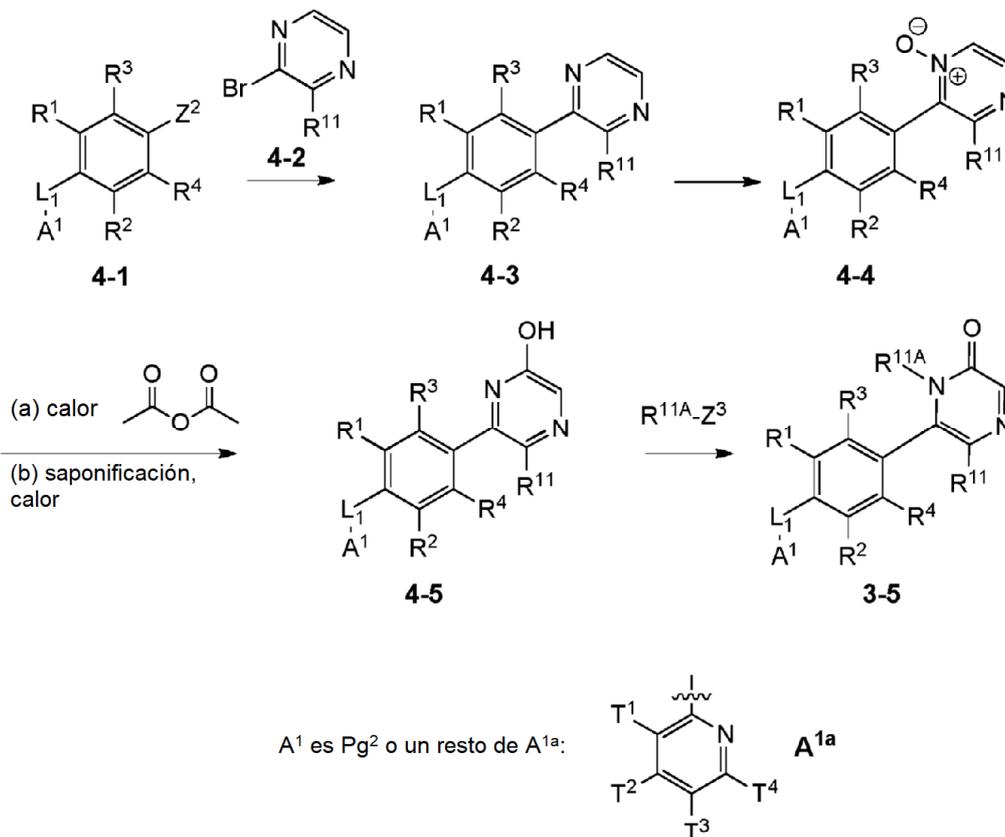
25

## Esquema de referencia 3



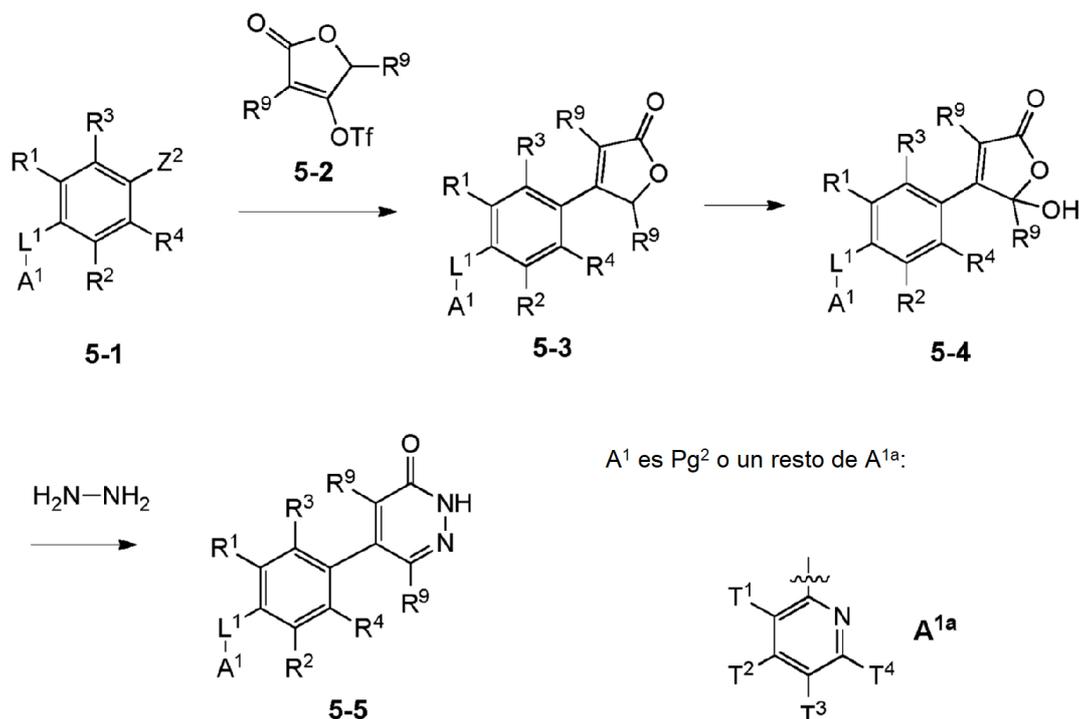
- 5 El esquema de referencia 3 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 3-5 en donde  $\text{A}^1$  es un resto de Fórmula  $\text{A}^{1\text{a}}$  o un grupo protector adecuado  $\text{Pg}^2$ . (por ejemplo, metilo, bencilo, THP o TBS). Con respecto al
- 10 esquema de referencia 3, los compuestos de Fórmula 3-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 3-2 puede prepararse haciendo reaccionar una arilcetona de Fórmula 3-1 con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isoamilo) en presencia de un ácido (tal como, ácido clorhídrico). La oxima resultante de Fórmula 3-2 puede convertirse a la dicetona de Fórmula 3-3 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 3-3 pueden hacerse reaccionar con glicinamida o una sal de la misma (tal como una sal del ácido acético) en presencia de una base, tal como hidróxido sódico para obtener pirazinonas de Fórmula 3-4. La alquilación del nitrógeno de pirazinona para obtener un compuesto de Fórmula 3-5 puede lograrse por tratamiento de un compuesto de Fórmula 3-4 con una base [tales como, diisopropilamida de litio (LDA, bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS) y similares] y un compuesto de la fórmula  $\text{R}^{11\text{A}}-\text{Z}^3$  [en donde  $\text{Z}^3$  es un grupo saliente aceptable, tal como Cl, Br, I, metanosulfonato (mesilato) y similares y en donde  $\text{R}^{11\text{a}}$  es, por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-3}$  (por ejemplo, metilo)]. Los disolventes de reacción adecuados pueden seleccionarse normalmente de
- 20 disolventes apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano o THF.

## Esquema de referencia 4



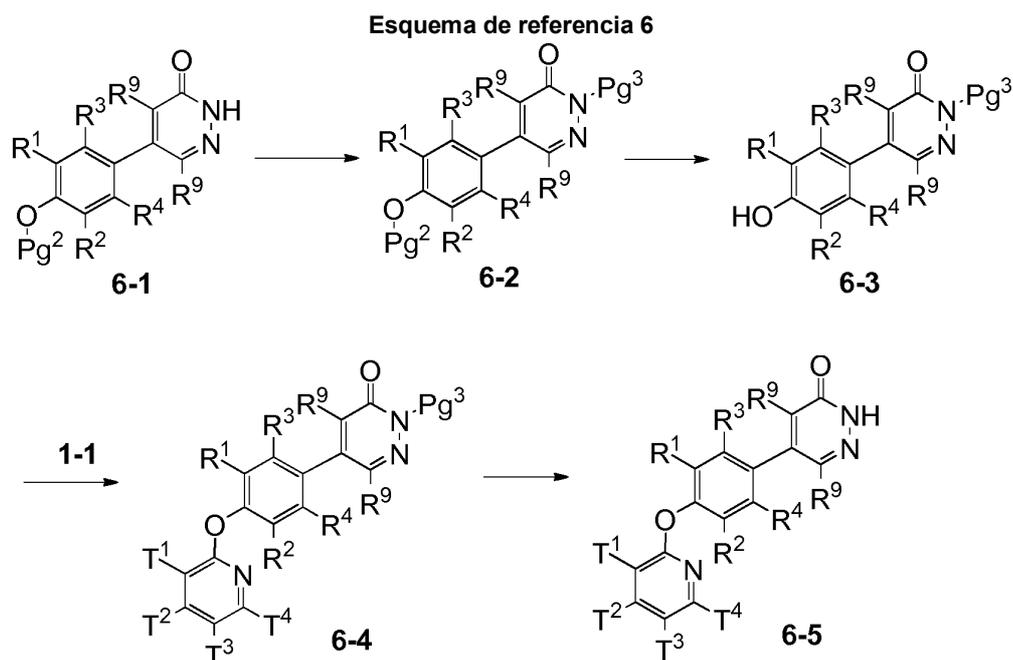
- 5 Como alternativa, puede prepararse un compuesto de Fórmula 3-5 como en el esquema de referencia 4 en donde L<sup>1</sup> es O, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>). Con respecto al esquema de referencia 4, los compuestos de Fórmula 4-1 y 4-2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por los métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 4-3 puede prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de Fórmula 4-1 con un compuesto de Fórmula 4-2. El acoplamiento mencionado anteriormente puede lograrse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 4-1 con un compuesto de Fórmula 4-2 en presencia de una base adecuada (tal como, carbonato de potasio), un catalizador adecuado [tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)] y un disolvente adecuado (tal como etanol). Un compuesto de Fórmula 4-3 puede hacerse reaccionar con anhídrido maleico y peróxido de hidrógeno en un disolvente (tal como diclorometano) para proporcionar un compuesto de Fórmula 4-4, que pueden contener una mezcla de regioisómeros de N-óxido. Un compuesto de Fórmula 4-5 puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula 4-4 mediante el calentamiento con anhídrido acético; el producto inicial puede saponificarse usando una base (tal como NaOH) en un disolvente polar adecuado (tal como agua o metanol). Un compuesto de Fórmula 3-5 puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula 4-5 por reacción con una base adecuada (tal como LDA, LHMSD y similares), bromuro de litio y un compuesto de la fórmula R<sup>11A</sup>-Z<sup>3</sup> (en donde Z<sup>3</sup> es un grupo saliente aceptable, tal como Cl, Br, I, mesilato y similares). Los disolventes de reacción adecuados pueden seleccionarse normalmente de disolventes apróticos polares (tales como DMF, 1,4-dioxano o THF).

## Esquema de referencia 5



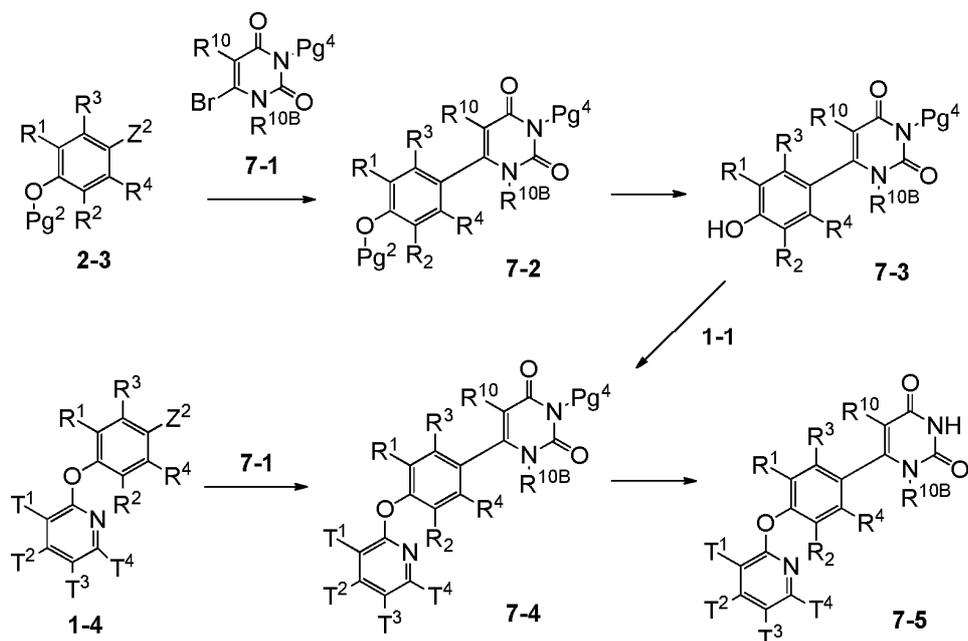
A<sup>1</sup> es Pg<sup>2</sup> o un resto de A<sup>1a</sup>:

- 5 El esquema de referencia 5 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 5-5 en donde L<sup>1</sup> es O, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y A<sup>1</sup> es un resto de Fórmula A<sup>1a</sup> o un Pg<sup>2</sup> (tal como un grupo bencilo). Con respecto al esquema de referencia 5, los compuestos de Fórmula 5-1 y 5-2 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por los métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 5-3 puede prepararse acoplado un compuesto de Fórmula 5-1 con un trifluorometanosulfonato de enol de Fórmula 5-2. El acoplamiento mencionado anteriormente puede lograrse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 5-1 con trifluorometanosulfonato de compuesto de Fórmula 5-2 en presencia de una base adecuada (tal como, carbonato potásico o carbonato sódico), un catalizador adecuado [tal como acetato de paladio (II)], opcionalmente un ligando adecuado (tal como triciclohexilfosfina), y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetrabutilamonio. Los disolventes de reacción adecuados pueden seleccionarse normalmente de disolventes apróticos polares, tales como 1,4-dioxano o THF. Un compuesto de Fórmula 5-3 puede hacerse reaccionar con 1 a 5 equivalentes de una base adecuada [tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)] en una atmósfera de oxígeno para obtener un compuesto de Fórmula 5-4. Los disolventes de reacción adecuados pueden seleccionarse normalmente de disolventes apróticos polares (tales como DMF, 1,4-dioxano o THF). Un compuesto de Fórmula 5-5 puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 5-4 con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como 1-butanol.
- 10
- 15
- 20



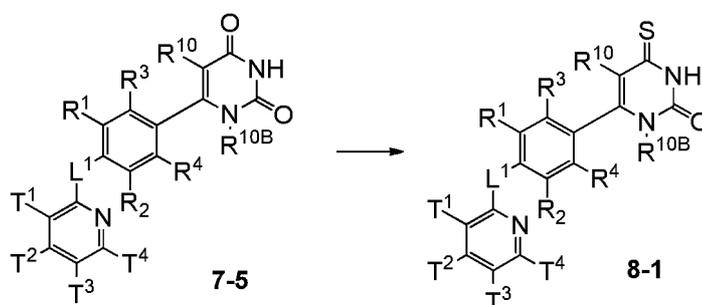
El esquema de referencia 6 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 6-5. Con respecto al esquema de referencia 6, puede prepararse un compuesto de Fórmula 6-1 como se describe en el Esquema 5, en donde Pg<sup>2</sup> es un grupo protector adecuado (tal como bencilo). Un compuesto de Fórmula 6-1 puede convertirse en un compuesto adecuadamente protegido de Fórmula 6-2 usando métodos descritos en este documento u otros métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en donde Pg<sup>3</sup> es un grupo protector adecuado (tal como THP) que puede retirarse en condiciones de reacción ortogonales a Pg<sup>2</sup>. Un compuesto de Fórmula 6-3 puede prepararse mediante la retirada selectiva de Pg<sup>2</sup> en condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg<sup>2</sup>. Por ejemplo, cuando Pg<sup>2</sup> es un grupo bencilo, puede retirarse mediante tratamiento con paladio (10 % sobre carbono) en condiciones de hidrogenación en un disolvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente descritas en el Esquema 1, puede acoplarse un compuesto de Fórmula 6-3 con un reactivo de Fórmula 1-1 para producir un compuesto de Fórmula 6-4. Un compuesto de Fórmula 6-5 puede obtenerse mediante la retirada de Pg<sup>3</sup> en condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg<sup>3</sup>. Por ejemplo, cuando Pg<sup>3</sup> es THP, puede retirarse en condiciones ácidas, tal como cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Esquema 7



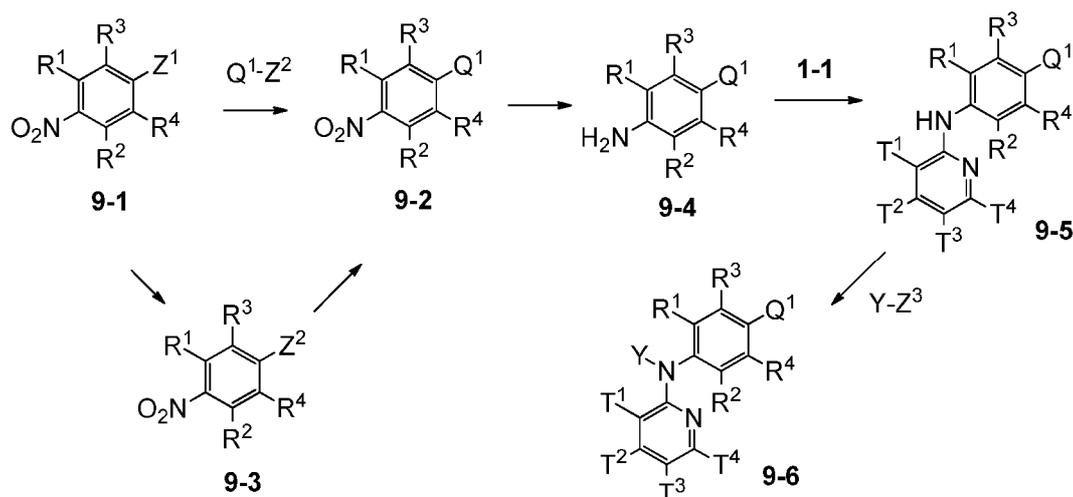
El Esquema 7 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 7-5 [en donde  $R^{10}$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo);  $R^{10B}$  es, por ejemplo, H o alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo); y  $Pg^4$  es un grupo protector adecuado [por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o benciloximetil acetal (BOM)]. Con respecto al Esquema 7, los compuestos de Fórmula 2-3 y 7-1 están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 7-2 puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 2-3 con un compuesto de Fórmula 7-1, en presencia de una base adecuada (tal como carbonato potásico) y un catalizador adecuado {tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)}. Un compuesto de Fórmula 7-3 puede prepararse mediante la retirada selectiva de  $Pg^2$  en condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de  $Pg^2$ . Por ejemplo, cuando  $Pg^2$  es un grupo bencilo, puede retirarse mediante tratamiento con paladio (10 % sobre carbono) en condiciones de hidrogenación en un disolvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Usando las condiciones de reacción mencionadas anteriormente descritas en el Esquema 1, puede acoplarse un compuesto de Fórmula 7-3 con un reactivo de Fórmula 1-1 para producir un compuesto de Fórmula 7-4. Como alternativa, puede prepararse un compuesto de Fórmula 7-4 a partir del intermedio 1-4, siguiendo las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 1. Después, un compuesto de Fórmula 7-5 puede obtenerse a partir de un compuesto de Fórmula 7-4 mediante la retirada de  $Pg^4$  en condiciones de desprotección adecuadas que son conocidas para los expertos en la materia.

Esquema 8



El Esquema 8 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 8-1 [en donde  $R^{10}$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo);  $R^{10b}$  es, por ejemplo, H o alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metilo)]. Con respecto al Esquema 8, los compuestos de Fórmula 8-1 pueden prepararse tratando un compuesto de Fórmula 7-5 con un reactivo de tianación adecuado, tal como reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-ditiona] o pentasulfuro de fósforo, en un disolvente adecuado, tal como tolueno.

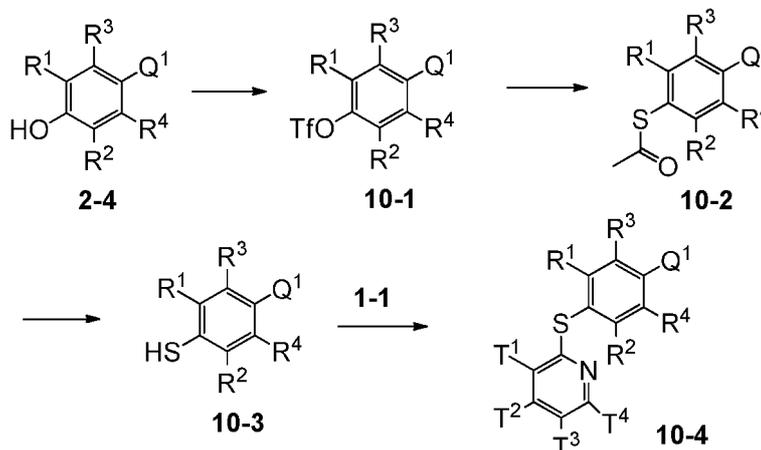
Esquema 9



El Esquema 9 se refiere a preparación de compuestos de Fórmula 9-5 y 9-6. Con respecto al Esquema 9, los compuestos de Fórmula 9-1 están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por métodos descritos en el presente documento u otros métodos bien conocidos para los expertos en la materia. Un compuesto de Fórmula 9-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 9-2 ya sea directamente o después de conversión a un compuesto de Fórmula 9-3 usando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Después, el grupo nitro de un compuesto de Fórmula 9-2 puede convertirse a una amina a través de hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio (10 % en carbono), para producir un compuesto de Fórmula 9-4. Después, un

compuesto de Fórmula 9-4 puede acoplarse con un compuesto de Fórmula 1-1 en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de Fórmula 9-5. 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. Un compuesto de Fórmula 9-6 puede prepararse a través de la N-alkilación de un compuesto de fórmula 9-5 usando un reactivo de Y-Z<sup>3</sup>, en donde Y es alquilo C<sub>1-40</sub> cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y Z<sup>3</sup> es un grupo saliente aceptable, tal como Cl, Br, I, mesilato y similares.

Esquema 10



El Esquema 10 se refiere a preparación de compuestos de Fórmula 10-4. Con respecto al Esquema 10, un compuesto de Fórmula 10-1 puede prepararse a través de triflación de un compuesto de Fórmula 2-4 (Esquema 2) usando un reactivo adecuado, tal como trifluorometanosulfónico anhídrido en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina. Un compuesto de Fórmula 10-1 puede convertirse a un compuesto de Fórmula 10-2 mediante el acoplamiento con tioacetato potásico, en presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y un ligando adecuado, tal como (R)-(-)-1-[(S<sub>p</sub>)- 2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Después, puede hidrolizarse un compuesto de Fórmula 10-2 para obtener un compuesto de Fórmula 10-3, que a su vez puede acoplarse con un compuesto de Fórmula 1-1 en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de Fórmula 10-4. 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. Después, un compuesto de Fórmula 10-4 puede desprotegerse, usando las condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg<sup>1</sup>, para obtener un compuesto de Fórmula I.

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 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11A</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, Q<sup>1</sup> y X<sup>1</sup> etc., pueden hacerse modificaciones adicionales si es apropiado y/o deseado, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un grupo -CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse a una amida; un ácido carboxílico puede convertirse a un éster, que a su vez se puede reducir a un alcohol, que a su vez puede modificarse adicionalmente. Para otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un mejor grupo saliente, tal como un metanosulfonato, que a su vez es adecuado para la sustitución nucleófila, tal como por un ion cianuro (CN<sup>-</sup>). Para otro ejemplo, un -S- puede oxidarse a -S(=O)- y/o -S(=O)<sub>2</sub>-. Para 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 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, etc.) puede convertirse a una amida, sulfonamida, urea o resto tiourea haciendo reaccionar con un reactivo apropiado, tal como un cloruro de ácido, un cloruro de sulfonylo, un isocianato o un compuesto de tioisocianato. Un experto en la materia reconocerá además, tales modificaciones. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse a otro compuesto de Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De forma análoga, los expertos en la materia también pueden reconocer que en todos los esquemas descritos en el presente documento, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en el grupo sustituyente, tal como R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el transcurso del esquema sintético descrito en el presente documento, si fuese apropiado y/o deseado. Por ejemplo, un grupo OH puede protegerse por un grupo bencilo, metilo o acetilo, que puede desprotegerse y convertirse nuevamente en el grupo OH en una etapa

posterior del procedimiento sintético. Para otro ejemplo, un grupo NH<sub>2</sub> puede protegerse mediante un grupo benciloxicarbonilo (Cbz) o Boc; la conversión de vuelta al grupo NH<sub>2</sub> puede llevarse a cabo en una etapa posterior del proceso sintético a través de desprotección.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "reaccionar" (o "reacción" o "reaccionado") se refiere a la unión de reactivos químicos designados de tal manera que tiene lugar una transformación química que genera un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. Las reacciones pueden tener lugar en presencia o ausencia de disolvente.
- 10 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 un 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, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contenía 2-propanol del 0 % al 50 %, normalmente del 2 % al 20 % y del 0 % al 5 % de una alquilamina, normalmente 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* by E.L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994). Las técnicas estereoselectivas adecuadas son bien conocidas por los expertos en la materia.

20 Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alquenoileno o alquenoileno (alquilideno), son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien 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.

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

45 Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido bitárrico, ácido ascórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido pamoico [es decir, ácido 4,4'-metanodilbis(3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico)], un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxíácido, 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 cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido etanosulfónico o similar.

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

inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, se emplean cantidades estequiométricas de reactivos, por ejemplo, para asegurar la integridad de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

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

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el ácido o la base deseada;
- 10 (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 la base deseada; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula I en otro por reacción con un ácido o una base adecuada o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

15 Las tres estas reacciones se llevan a cabo normalmente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

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

25 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.

30 Si bien las dos formas de cristal presentes en una mezcla racémica pueden tener propiedades físicas casi idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E.L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

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

40 Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de Fórmula I con determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

45 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.

50 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 métodos, tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aerosol o secado evaporativo. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

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

60 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 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

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

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

10 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas suaves o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropil metil celulosa) y normalmente comprende un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

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

25 Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1 % en peso hasta el 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente desde el 5 % en peso hasta el 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.

30 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 seco con aerosol, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

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

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

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

50 Los comprimidos a modo de ejemplo 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.

55 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o fundidas, fundirse en estado fundido o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

60 La formulación de comprimidos se discute en Pharmaceutical Dosage Forms: Comprimidos, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

65 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son normalmente formas de dosificación de película delgada hinchables, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y normalmente comprenden un compuesto de Fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un

disolvente, se puede incluir un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsificador, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

5 El compuesto de Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o *N*-óxidos de los mismos) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende normalmente del 1 % en peso al 80 % en peso, más normalmente del 20 % en peso al 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción menor de la composición, normalmente hasta el 30 % en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de Fórmula I puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

10 El polímero formador de película se puede seleccionar a partir de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está normalmente presente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más normalmente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.

15 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes enfriantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes espesantes, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

20 Las películas de acuerdo con la invención se preparan normalmente 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, normalmente un secador revestidor combinado, o mediante secado por congelación o sometido a vacío.

25 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.

30 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 et al., *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.

35 Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

40 Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (por ejemplo a un pH de 3 a 9), pero, para 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.

45 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia.

50 La solubilidad de los compuestos de Fórmula I (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) 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.

55 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.

60 Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, aderezos, espumas, películas, parches para la piel, 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 penetración. Véase por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955-958.

65

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microagujas o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

5 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.

10 Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado 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 15 puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

20 El recipiente de presión, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del propelente o propelentes activos como disolvente y un agente tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.

25 Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverizador.

30 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuado, tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

35 Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

40 Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, puede añadirse a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

45 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.

50 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 normalmente 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 normalmente estará en el intervalo de 1 µg a 200 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

55 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 de supositorio tradicional, pero pueden usarse varias alternativas según sea apropiado.

60 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.

65 Los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en isotónico, ajustado al pH, solución salina estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico,

un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

5 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.

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

15 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  
20 WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Dado que la presente divulgación tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de la enfermedad/afecciones descritas en este documento con una combinación de principios activos que pueden administrarse por separado, también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende  
25 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. Normalmente, 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  
30 ejemplo en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es un llamado paquete blíster. Los paquetes de blíster son bien conocidos en la industria del  
35 envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico transparente. Durante el procedimiento de embalaje se forman rebajes en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de las comprimidos o cápsulas que deben empacarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajos y la lámina de material  
40 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 rebajos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas están selladas en los rebajos 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  
45 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  
50 tarjeta, por ejemplo, como sigue a continuación "Primera semana, Lunes, Martes, etc.... Segunda semana, Lunes, Martes, ..." etc. Otras variaciones de ayudas de memoria serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse en un día determinado. Asimismo, una dosis diaria de compuesto de Fórmula I puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varias comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda de memoria debe  
55 reflejar esto.

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

65 La invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente diversos parámetros no críticos que

pueden cambiarse o modificarse para producir los mismos resultados esencialmente. Otros compuestos dentro del ámbito de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en dichos Ejemplos, tanto en solitario o junto con otras técnicas conocidas de forma general en la materia. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" cuando se refiere a concentración significa Normal, "M" significa molar, " ml" significa mililitro, "mmol" significa milimol, "μmol" significa micromoles, "equiv." significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "MHz" significa megahercio, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

### Ejemplos

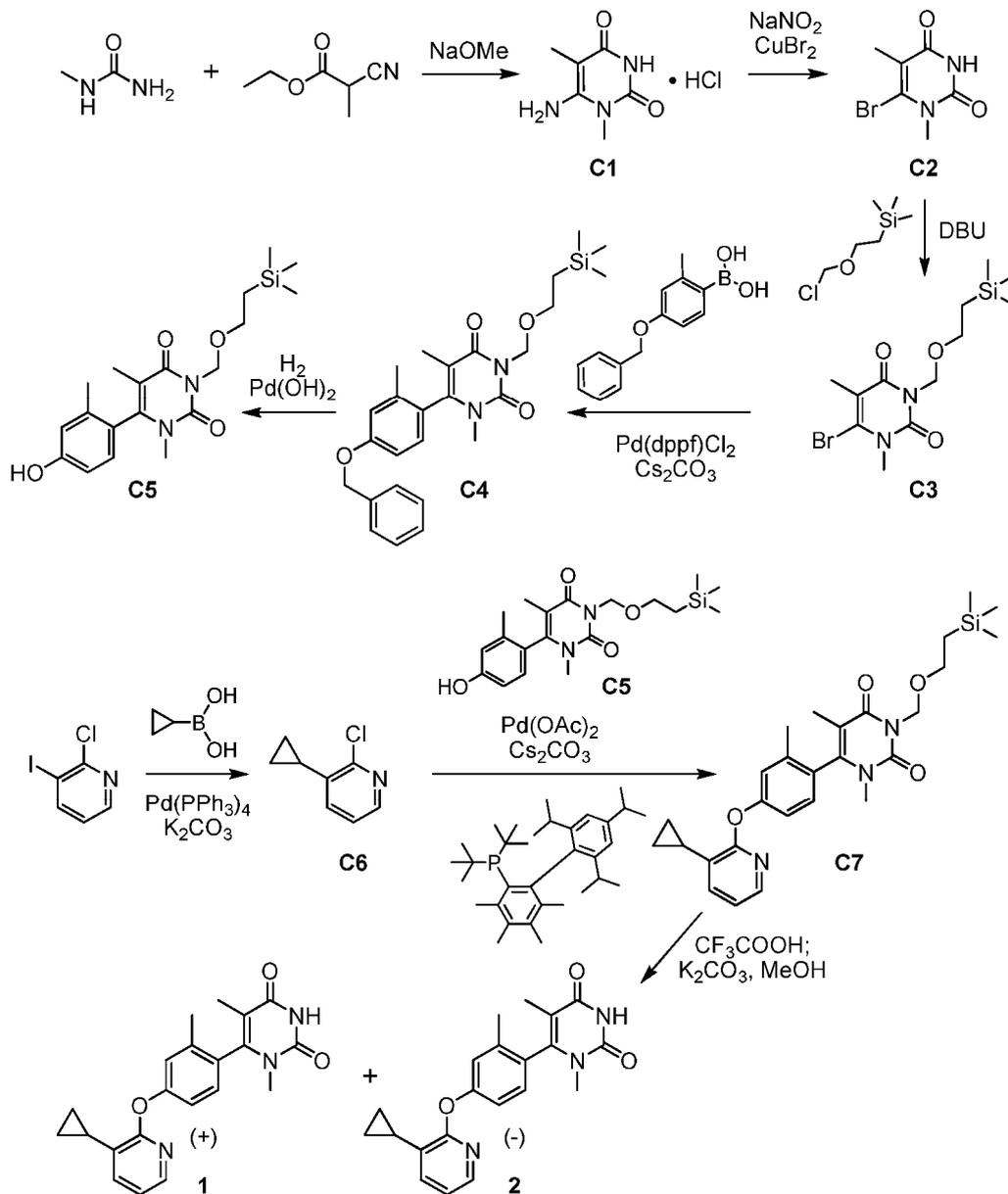
Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se usaron de forma general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional. Se emplearon disolventes anhidros cuando resultó adecuado, por lo general, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los disolventes disponibles en el mercado se pasaron a través de columnas rellenas con tamices moleculares 4 Å, hasta alcanzar los siguientes patrones QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, N,N-dimetilformamida y tetrahydrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los disolventes se tratan adicionalmente con sodio metálico, hidruro cálcico o tamices moleculares y se destilan justo antes de su uso. 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 indican tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), la ionización química a presión atmosférica (APCI) o el instrumento de cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos en los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar atropisómeros (o atropenantiómeros) de determinados compuestos de la invención. 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 el sentido de las agujas del reloj se designó como atropisómero (+) [o el atropenantiómero (+)] y un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en sentido antihorario se designó como atropisómero (-) [o el atropenantiómero (-)].

Las reacciones que discurrían a través de intermedios detectables fueron seguidas generalmente por CLEM y se permitió que continuaran hasta conversión completa antes de añadir los reactivos posteriores. Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de reacción) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a elaboración en caso preciso. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolvente usadas para los eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar  $F_r$  adecuados o de tiempos de retención.

## Ejemplos 1 y 2

(+)-6-(4-[(3-Ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1) y (-)-6-(4-[(3-Ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2)

5



## Etapa 1. Síntesis de 6-amino-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, sal clorhidrato (C1).

- 10 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, después 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), después se repartió entre acetonitrilo (100 ml) y agua (100 ml). Se añadió lentamente ácido clorhídrico 6 M acuoso hasta que el pH hubo alcanzado aproximadamente 2; la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con *tert*-butil metil éter, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,2 g, 79,3 mmol, 80 %. CLEM m/z 156,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).
- 15
- 20

**Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C2).**

Una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (120 ml) se añadió a una mezcla de **C1** (9,50 g, 49,6 mmol), nitrito sódico (5,24 g, 76 mmol) y bromuro de cobre (II) (22,4 g, 100 mmol) {Precaución: ¡burbujeó y ligera exotermia!}, 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 hasta un volumen más pequeño, durante lo cual se formó un precipitado adicional; este se aisló por filtración y se lavó con 1:1 de acetato de etilo / heptano para proporcionar producto adicional (0,4 g). Rendimiento total: 8,1 g, 37 mmol, 75 %. CGEM *m/z* 218, 220 [M+]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

**Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C3).**

A una mezcla de **C2** (21,9 g, 99,8 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (20 g, 120 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 18,3 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se añadieron cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo adicional (5 g, 30 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,6 g, 30 mmol) y la agitación se continuó a 60 °C durante 18 horas. Después de la mezcla se hubiese concentrado *al vacío*, el residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron; purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20 % al 50 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 22,5 g, 64,4 mmol, 64 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,41 (s, 2H), 3,61-3,72 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 0,93-1,02 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

**Etapa 4. Síntesis de 6-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C4).**

A una mezcla de **C3** (10 g, 29 mmol), ácido [4-(benciloxi)-2-metilfenil]borónico (10,4 g, 43,0 mmol) y carbonato de cesio (28 g, 86 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,2 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 10 g, 21 mmol, 72 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,49 (m, 5H), 7,00 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,50 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=9,2 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=4,1 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

**Etapa 5. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C5).**

Una mezcla de **C4** (10 g, 21 mmol) e hidróxido de paladio (2 g, seco) en metanol (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas a 0,28 MPa (40 psi) de hidrógeno. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 8,0 g, 21 mmol, 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 5,52 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=9,5 Hz, Δ*v*<sub>AB</sub>=2,7 Hz, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 0,99-1,05 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

**Etapa 6. Síntesis de 2-cloro-3-ciclopropilpiridina (C6).**

A una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (2,39 g, 9,98 mmol), ácido ciclopropilborónico (860 mg, 10 mmol) y carbonato potásico (4,14 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,16 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1 g, 6 mmol, 60 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (dd, *J*=4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,14 (dd, *J*=7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,04-1,11 (m, 2H), 0,67-0,72 (m, 2H).

**Etapa 7. Síntesis de 6-[4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C7).**

Se añadieron acetato de paladio (II) (61 mg, 0,27 mmol) y di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (130 mg, 0,27 mmol) a una mezcla de **C6** (615 mg, 4,00 mmol), **C5** (1,0 g, 2,6 mmol) y carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C con irradiación con microondas durante 5 horas, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. Después de la retirada de los disolventes *al vacío*, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 900 mg, 1,8 mmol, 69 %. CLEM *m/z* 494,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,4; 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 7,5; 4,8 Hz, 1H), 5,51 (cuarteto AB,

$J_{AB}=9,3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=3,8$  Hz, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 4H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

5 **Etapa 8. Síntesis de (+)-6-[4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1) y (-)-6-[4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2).**

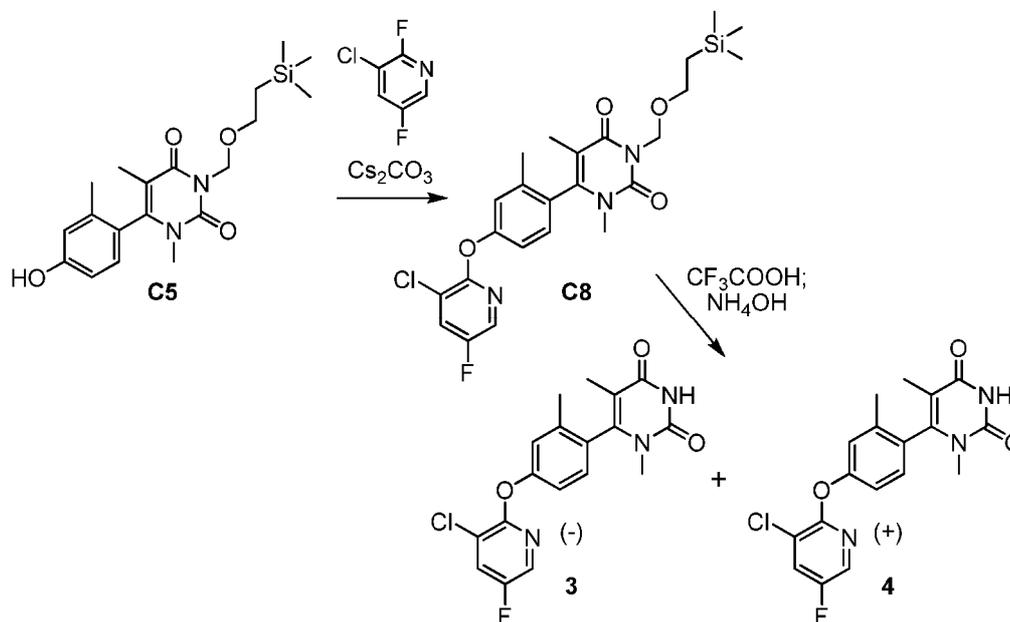
Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución de C7 (875 mg, 1,77 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró *al vacío*; el residuo se disolvió en metanol (10 ml), se trató con carbonato potásico (1,22 g, 8,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 18 horas. Después de la retirada de los sólidos por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó una mezcla de 1 y 2, que se separó a 15 través de cromatografía quiral en fase inversa (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak IA; Gradiente: heptano en etanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, obtenido en forma de un sólido que exhibió una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo 1. Rendimiento: 210 mg, 0,578 mmol, 33 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar, también obtenido en forma de un sólido pero con una rotación negativa (-), se designó como Ejemplo 2. Rendimiento: 190 mg, 0,523 mmol, 30 %. 1: CLEM  $m/z$  364,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,94 (d a,  $J=5$  Hz, 1H), 7,48 (d a,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 2H), 0,75-0,82 (m, 2H). 2: CLEM  $m/z$  364,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,94 (dd,  $J=4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J=7,5; 1,8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,06 (dd,  $J=8,4; 2,3$  Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 2H), 0,75-0,82 (m, 2H).

25

### Ejemplos 3 y 4

30 (-)-6-[4-[(3-Cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3) y (+)-6-[4-[(3-Cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4)

30



35 **Etapa 1. Síntesis de 6-[4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C8).**

35

Se añadió carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmol) a una mezcla de 3-cloro-2,5-difluoropiridina (97 %, 150 mg, 0,97 mmol) y C5 (366 mg, 0,972 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se 40 concentraron *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 40 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido pegajoso. Rendimiento: 414 mg, 0,818 mmol, 84 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,96 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J=7,1; 2,7$  Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 3H), 5,51 (cuarteto AB,  $J_{AB}=9,3$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=3,4$  Hz, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

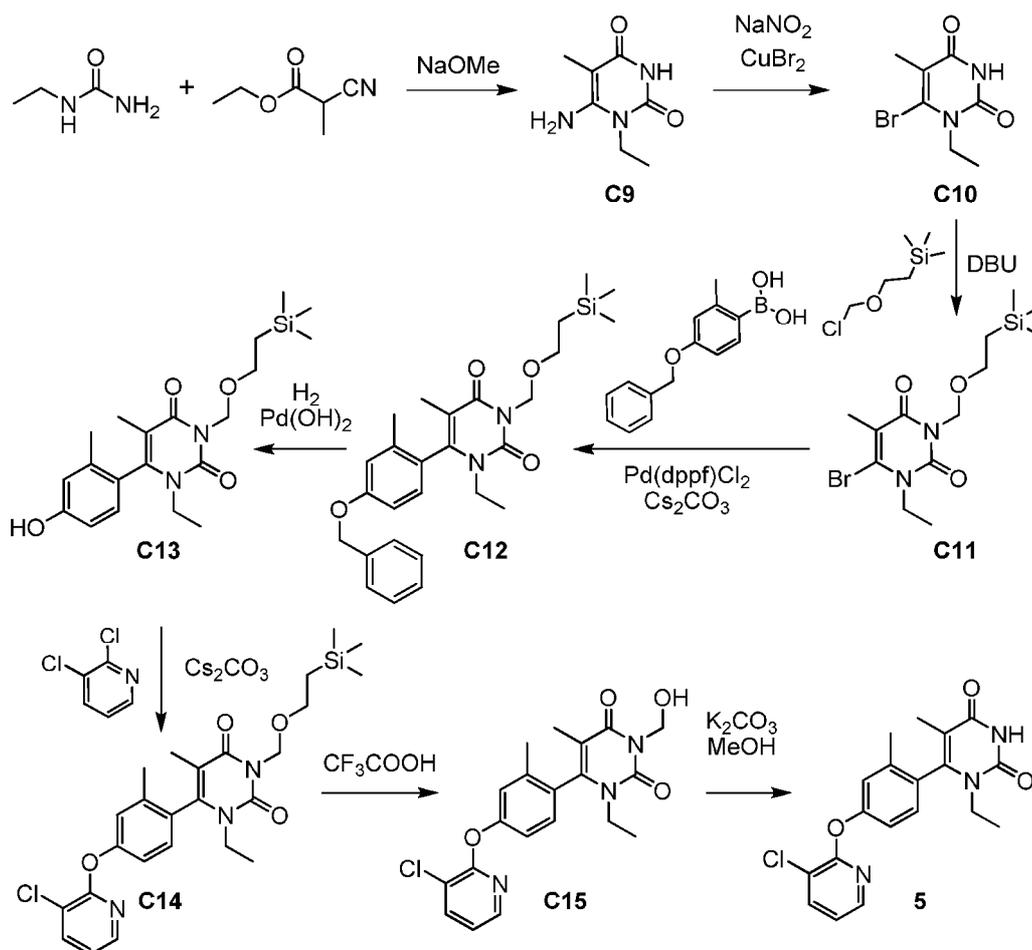
40

**Etapa 2. Síntesis de (-)-6-(4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3) y (+)-6-(4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4).**

Se añadió ácido trifluoroacético (812  $\mu$ l, 10,9 mmol) a una solución de **C8** (187 mg, 0,370 mmol) en diclorometano (3,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se retiraron *al vacío*, y el residuo se recogió en tetrahidrofurano (4,5 ml) y se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (9 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se combinó con el producto en bruto a partir de una reacción idéntica llevada a cabo en **C8** (200 mg, 0,395 mmol) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20 % al 40 % en heptano), para proporcionar el producto racémico en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 219 mg, 0,583 mmol, 76 %. Este se separó en sus atropenantiómeros a través de cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1; Gradiente: etanol del 50 % al 100 % en heptano). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, exhibió una rotación negativa (-) y se designó como Ejemplo **3**. Rendimiento: 25 mg, 66  $\mu$ mol, 9 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar también fue un sólido de color blanco, pero exhibió una rotación positiva (+); este se designó como Ejemplo **4**. Rendimiento: 62 mg, 160  $\mu$ mol, 21 %. **3**: CLEM  $m/z$  376,1, 378,0  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,35 (s a, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 7,1,2,8$  Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,67 (s, 3H). **4**: CLEM  $m/z$  376,2, 378,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (s a, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 7,1,2,7$  Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,67 (s, 3H).

### Ejemplo 5

**6-(4-[(3-Cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5)**



**Etapa 1. Síntesis de 6-amino-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C9).**

Se añadió en porciones hidruro sódico (1,84 g, 76,7 mmol) a una solución de 1-etilurea (5,7 g, 65 mmol) y 2-cianopropanoato de etilo (7,5 g, 59 mmol) en metanol (60 ml) que se había enfriado de 0 a 5  $^{\circ}C$ . La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y después se concentró *al vacío*. Se añadió acetonitrilo (200 ml) y la mezcla se concentró de nuevo a sequedad. El residuo se diluyó con una mezcla de acetonitrilo (100 ml) y agua (30 ml); se

añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 12 M hasta que el pH fue aproximadamente 1 - 2. Después de que la mezcla se hubiese agitado durante 1 hora, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con *tert*-butil metil éter, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,15 g, 48,2 mmol, 82 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,84 (c, J=6,9 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

5

**Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C10).**

A una solución de **C9** (6,2 g, 36,6 mmol) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (70 ml) se le añadieron nitrato sódico (3,8 g, 55 mmol) y bromuro de cobre (II) (16,4 g, 73,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la agitación se continuó durante 1 hora, momento en el cual la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color verde. Rendimiento: 5,0 g, 21 mmol, 57 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s a, 1H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10

15

**Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-1-etil-5-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C11).**

El compuesto **C10** se convirtió en el producto usando el método descrito para la síntesis de **C3** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 1,28 g, 3,52 mmol, 17 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,41 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94-1,01 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

20

25

**Etapa 4. Síntesis de 6-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-1-etil-5-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C12).**

El compuesto **C11** se convirtió en el producto usando el método descrito para la síntesis de **C4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 1,09 g, 2,27 mmol, 78 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,49 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,00-1,07 (m, 5H), 0,03 (s, 9H).

30

**Etapa 5. Síntesis de 1-etil-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-5-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C13).**

El producto, obtenido en forma de un sólido de color gris, se sintetizó a partir de **C12** usando el método descrito para la síntesis de **C5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 800 mg, 2,05 mmol, 90 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,24-3,34 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 5H), 0,02 (s, 9H).

35

40

**Etapa 6. Síntesis de 6-[4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil]-1-etil-5-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C14).**

Se añadieron carbonato de cesio (127 mg, 0,390 mmol) y **C13** (50 mg, 0,13 mmol) a una solución de 2,3-dicloropiridina (38 mg, 0,26 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de la retirada de los sólidos por filtración, el filtrado se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 3:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 31 µg, 62 µmol, 48 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 7,6; 4,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,81-3,93 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 0,98-1,10 (m, 5H), 0,02 (s, 9H).

45

50

**Etapa 7. Síntesis de 6-[4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil]-1-etil-3-(hidroximetil)-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C15).**

55

El compuesto **C14** (31 mg, 62 µmol) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La retirada del disolvente *al vacío* proporcionó el producto (24,8 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

60

**Etapa 8. Síntesis de 6-[4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil]-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5).**

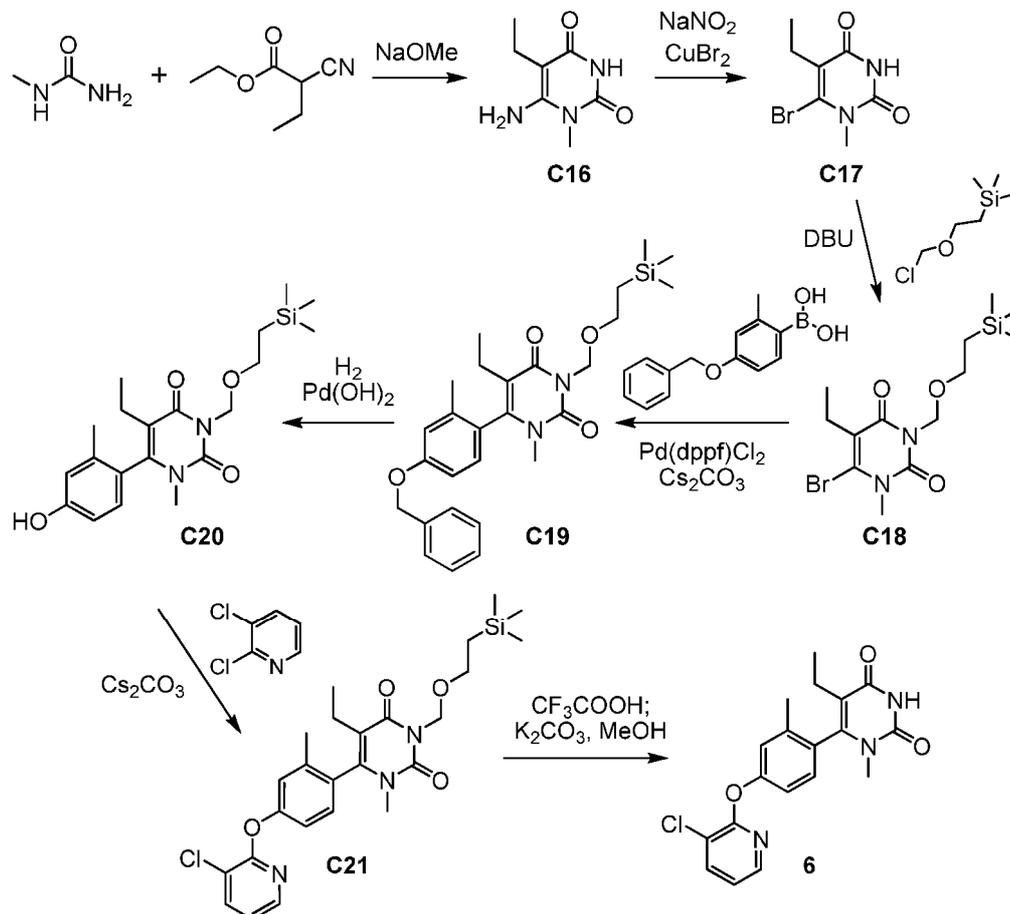
A una solución de **C15** (a partir de la etapa previa, 24,8 mg, 62 µmol) en metanol (5 ml) se le añadió carbonato potásico (83 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la retirada de los sólidos por filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 20:1 de diclorometano / metanol) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,7 mg, 21 µmol, 34 % en dos etapas. CLEM m/z 372,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H

65

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 2,21 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

## 5 Ejemplo 6

### 6-{4-[(3-Cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6)



10

#### Etapas 1. Síntesis de 6-amino-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C16).

Se hizo reaccionar 2-cianobutanoato de etilo con 1-metilurea de acuerdo con el método descrito para la síntesis de C9 en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,95 g, 35,2 mmol, 66 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,22 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

15

#### Etapas 2. Síntesis de 6-bromo-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C17).

A una solución de C16 (5,95 g, 35,2 mmol) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (80 ml) se le añadieron nitrato sódico (3,6 g, 52 mmol) y bromuro de cobre (II) (15,7 g, 70,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la agitación se continuó durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo acuoso, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (4 g). La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* para proporcionar producto adicional en forma de un sólido de color verde (3 g). Rendimiento: 7 g, 30 mmol, 85 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

20

#### Etapas 3. Síntesis de 6-bromo-5-etil-1-metil-3-[[2-(trimetilsilil)eto]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C18).

El compuesto C17 se convirtió en el producto usando el método descrito para la síntesis de C3 en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 3,1 g, 8,5 mmol, 28 %. RMN <sup>1</sup>H

25

30

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,41 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,72 (m, 2H), 2,61 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,95-1,01 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

**Etapa 4. Síntesis de 6-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-5-etil-1-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C19).**

El compuesto **C18** se convirtió en el producto usando el método empleado para la síntesis de **C4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 1,26 g, 2,62 mmol, 59 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,49 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,47-5,54 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,86-1,97 (m, 1H), 0,99-1,07 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,03 (s, 9H).

**Etapa 5. Síntesis de 5-etil-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C20).**

El producto, obtenido en forma de un sólido de color gris, se sintetizó a partir de **C19** usando el método descrito para la síntesis de **C5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 850 mg, 2,18 mmol, 83 %. CLEM *m/z* 413,2 [M+Na<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 5,48-5,54 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,86-1,97 (m, 1H), 0,99-1,06 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,02 (s, 9H).

**Etapa 6. Síntesis de 6-[4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-5-etil-1-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C21).**

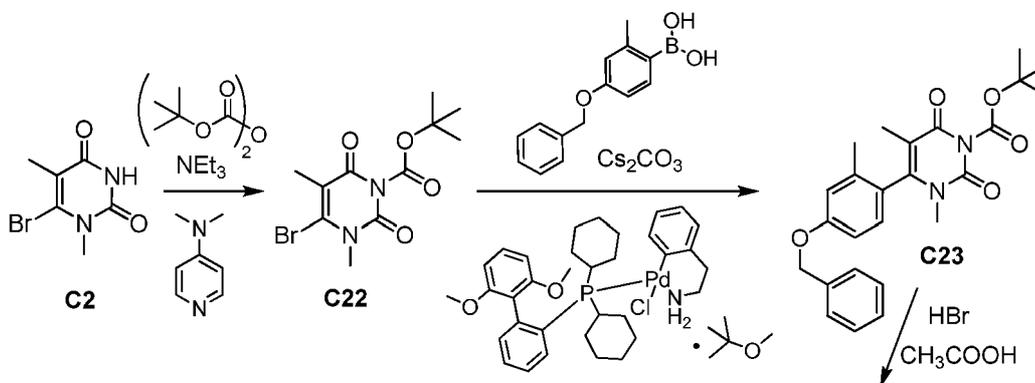
Una mezcla de **C20** (80 mg, 0,20 mmol), 2,3-dicloropiridina (45 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (199 mg, 0,611 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 1:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 82 mg, 0,16 mmol, 80 %.

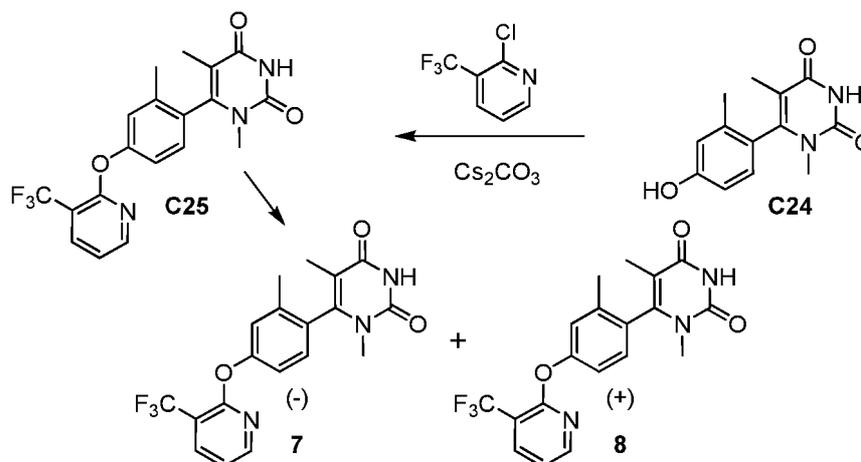
**Etapa 7. Síntesis de 6-[4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6).**

Una solución de **C21** (82 mg, 0,16 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de la retirada del disolvente *al vacío*, el residuo se disolvió en metanol (5 ml), se trató con carbonato potásico (68 mg, 0,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró; la purificación a través de cromatografía preparativa de capa fina (Eluyente: acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 28 mg, 75 μmol, 47 %. CLEM *m/z* 372,0 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (d a, *J*=4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

### Ejemplos 7 y 8

(-)-1,5-Dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**7**) y (+)-1,5-Dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**8**)





**Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (C22).**

- 5 El compuesto **C2** (800 mg, 3,65 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (99 %, 966 mg, 4,38 mmol), trietilamina (0,62 ml, 4,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (45 mg, 0,36 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (15 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 hora, después se dejaron agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 25 % en heptano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,10 g, 3,45 mmol, 94 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,64 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,61 (s, 9H).

**Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(benziloxy)-2-metilfenil]-3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (C23).**

- 15 Una mezcla de **C22** (1,00 g, 3,13 mmol), ácido [4-(benziloxy)-2-metilfenil]borónico (98 %, 1,16 g, 4,68 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-*terc*-butil metil éter (precatalizador S-Phos) (119 mg, 0,156 mmol) y carbonato de cesio (3,06 g, 9,39 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se calentó a 50 °C durante 66 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y después se filtró para retirar los sólidos suspendidos. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo, y 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 *al vacío*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos y se filtró, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 970 mg, 2,22 mmol, 71 %. CLEM *m/z* 337,2 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,48 (m, 5H), 6,91-7,01 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H), 1,66 (s, 9H), 1,64 (s, 3H).

**Etapa 3. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C24).**

- El compuesto **C23** (250 mg, 0,573 mmol) se mezcló con una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (1 ml, 5 mmol) y se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de la retirada del ácido acético a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 4 M para proporcionar una mezcla ligeramente turbia; esta se evaporó a sequedad y el sólido resultante se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 4 N, se agitó durante varios minutos y se filtró, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 125 mg, 0,508 mmol, 89 %. CLEM *m/z* 247,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,36 (s a, 1H), 9,71 (s muy a, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

**Etapa 4. Síntesis de 1,5-dimetil-6-(2-metil-4-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C25).**

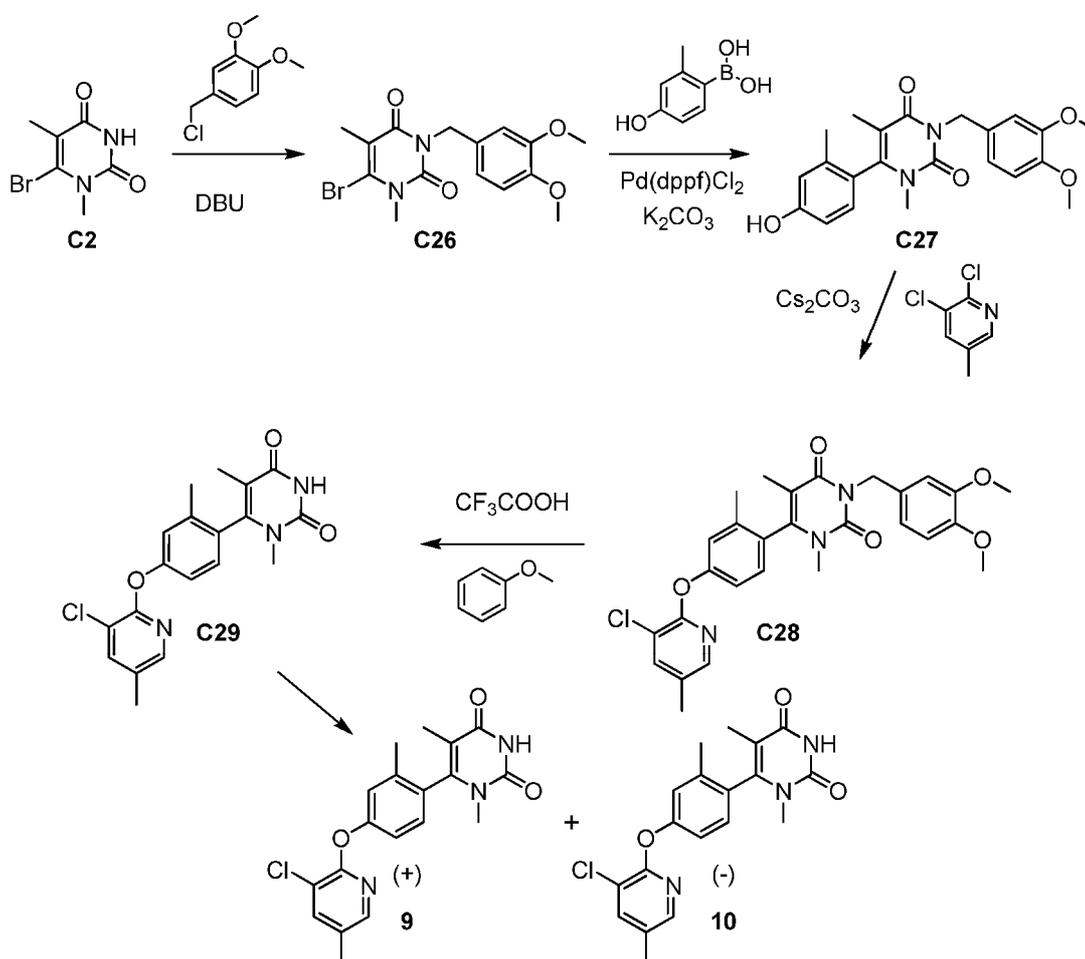
- Se combinaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (98 %, 269 mg, 1,45 mmol), **C24** (325 mg, 1,32 mmol) y carbonato de cesio (521 mg, 1,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y la suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de que se hubiese enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 M acuoso y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos y se recogió por filtración, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 440 mg, 1,12 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 392,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31-8,36 (m, 2H), 8,05 (d a, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).

**Etapa 5. aislamiento de (-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (7) y (+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (8).**

El racemato **C25** (1,30 g, 3,32 mmol) se separó en sus atropenantiómeros a través de cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2; Gradiente: heptano / etanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, obtenido en forma de un sólido de color castaño que exhibió una rotación negativa (-), se designó como Ejemplo 7. Rendimiento: 536 mg, 1,37 mmol, 41 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar, también obtenido en forma de un sólido de color castaño pero con una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo 8. Rendimiento: 553 mg, 1,41 mmol, 42 %. 7: CLEM  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (ddc,  $J=4,9, 1,9, 0,6$  Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,05 (ddc,  $J=7,6, 1,9, 0,7$  Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,69 (s, 3H). 8: CLEM  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,34 (d a,  $J=4,9$  Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,05 (d a,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,69 (s, 3H).

### Ejemplos 9 y 10

(+)-6-{4-[[3-(3-Cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (9) y (-)-6-{4-[[3-(3-Cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10)



20

**Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C26).**

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (98 %, 5,57 ml, 36,5 mmol) a una suspensión de **C2** (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 por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 25 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,70 g, 15,4 mmol, 84 %. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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).

**Etapa 2. Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C27).**

Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (3,0 M, 14 ml, 42 mmol) a una mezcla de **C26** (5,00 g,

13,5 mmol), ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico (4,12 g, 27,1 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), diclorometano (98 %, 1,13 g, 1,36 mmol) y 1,4-dioxano (120 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubiese calentado a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de tierra de diatomeas. La capa orgánica del filtrado se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 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: acetato de etilo del 25 % al 75 % en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 2,71 g, 6,84 mmol, 51 %. CLEM *m/z* 397,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,1,2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 5,16 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=13,3 Hz, Δ*V*<sub>AB</sub>=19,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,11 (s a, 3H), 1,66 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-3-(3,4-dimetoxibencil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C28).*

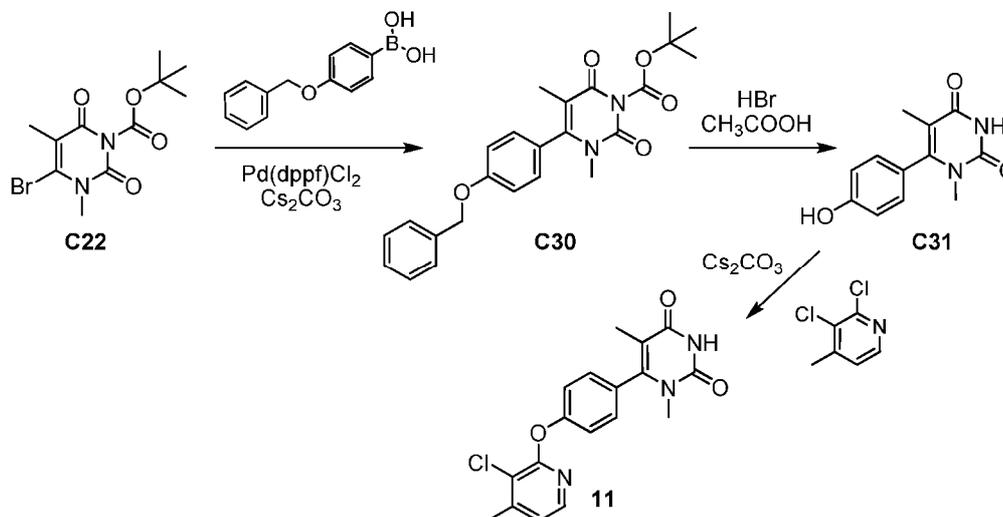
Una mezcla de 2,3-dicloro-5-metilpiridina (735 mg, 4,54 mmol), **C27** (1,5 g, 3,8 mmol) y carbonato de cesio (2,46 g, 7,55 mmol) en dimetilsulfóxido (36 ml) se agitó a 100 °C durante 40 horas, y a 120 °C durante un adicional de 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 60 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,7 g, 3,2 mmol, 84 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89-7,92 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,23 (d a, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd a, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,10-7,12 (s a, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,16 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=13,4 Hz, Δ*V*<sub>AB</sub>=20,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C29).*

Este experimento se realizó en tres lotes. Una mezcla de **C28** (600 mg, 1,15 mmol) y metoxibenceno (622 mg, 5,75 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a 120 °C durante 48 horas, después a 125 °C durante otras 48 horas. Los tres lotes se combinaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 70 % en éter de petróleo). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. Rendimiento: 690 mg, 1,86 mmol, 54 %. CLEM *m/z* 371,8, 373,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90-7,92 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d a, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd a, *J*=8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,33 (s a, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,62 (s, 3H).

*Etapa 5. Aislamiento de (+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (9) y (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10).*

El compuesto **C29** (690 mg, 1,86 mmol) se separó en sus atropenantiómeros a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 μm; Eluyente: 7:3 de dióxido de carbono / metanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, obtenido en forma de un sólido que exhibió una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo **9**. Rendimiento: 240 mg, 0,645 mmol, 35 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar, también obtenido en forma de un sólido pero con una rotación negativa (-), se designó como Ejemplo **10**. Rendimiento: 250 mg, 0,672 mmol, 36 %. **9**: CLEM *m/z* 372,1, 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s a, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,32-2,34 (m, 3H), 2,18-2,19 (m, 3H), 1,67 (s, 3H). **10**: CLEM *m/z* 372,1, 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s a, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 0,7, 0,7 Hz, 3H), 2,19 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,67 (s, 3H).

**Ejemplo 11****6-{4-[(3-Cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (11)**

5

**Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)fenil]-3,5-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (C30).**

10 Una solución de **C22** (23,3 g, 73,0 mmol), ácido [4-(benciloxi)fenil]borónico (25 g, 110 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (2,68 g, 3,66 mmol) y carbonato de cesio (95,2 g, 292 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano (360 ml) y agua (120 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las

15 capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido resultante se combinó con el sólido recogido de la filtración inicial y se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos y se filtró, proporcionando el producto en forma de un sólido de color gris, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 21,8 g, 51,6 mmol, 71 %. CLEM *m/z* 323,1 [(M-Boc)+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), picos característicos: δ 7,46-7,51 (m, 2H), 7,42 (dd a, *J*=7,5, 7,4 Hz, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,18 (d a, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

20

**Etapa 2. Síntesis de 6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C31).**

25 El compuesto **C30** (21,8 g, 51,6 mmol) se mezcló con una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético (100 ml, 520 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró ácido acético a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con agua, proporcionando una mezcla ligeramente turbia. Después de que esta se evaporara a sequedad, el sólido resultante se suspendió en agua y se agitó durante varios minutos. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color castaño, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 11,4 g, 49,1 mmol, 95 %. CLEM *m/z* 233,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,34 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 7,14 (d a, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,89 (d a, *J*=8,6 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

30

**Etapa 3. Síntesis de 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (11).**

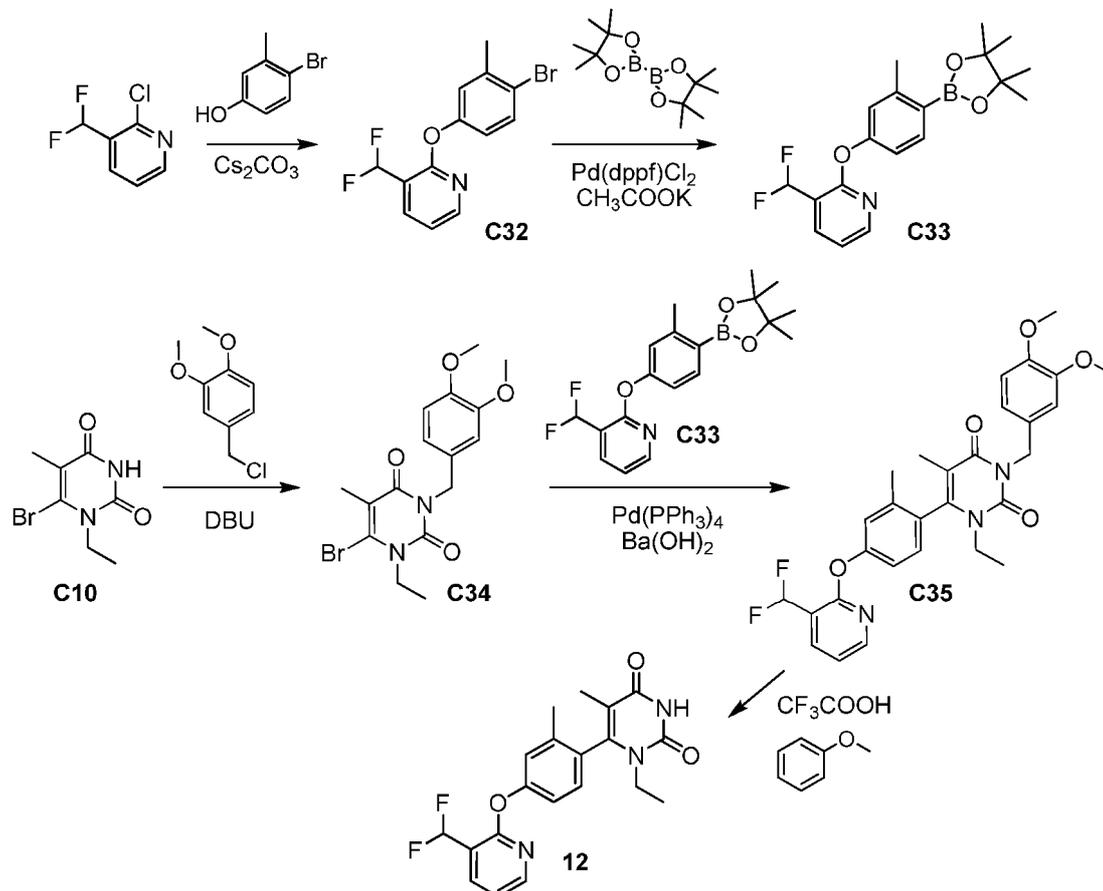
35 Se añadió carbonato de cesio (32,6 g, 100 mmol) a una mezcla de **C31** (11,4 g, 49,1 mmol) y 2,3-dicloro-4-metilpiridina (11,9 g, 73,4 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 24 horas. Se añadió 2,3-dicloro-4-metilpiridina adicional (4,0 g, 25 mmol) y se continuó calentando durante

40 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 50 °C y se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml); la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y después se filtró. El sólido recogido se disolvió en etanol caliente (600 ml), se trató con carbón vegetal y sulfato de magnesio y se agitó en calentamiento durante 10 minutos. La mezcla caliente se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado caliente se diluyó con heptano (400 ml) mientras se agitaba, después se enfriaba hasta 0 °C. Después de agitar durante 45 minutos a 0 °C, la mezcla se filtró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (11,75 g). El filtrado se concentró a presión reducida, se suspendió en éter dietílico y el filtrado para proporcionar un sólido, que se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron *al vacío*, proporcionando producto en bruto adicional (2 g). Los dos lotes de producto en bruto se combinaron y se

45

recristalizaron en acetato de etilo / heptano para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 11,1 g, 31,0 mmol, 63 %. CLEM  $m/z$  358,2, 360,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,42 (s a, 1H), 8,00 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,42 (d a,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,30 (d a,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,21 (d a,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

5

**Ejemplo 12****6-(4-[[3-(Difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (12)**

10

**Etap 1. Síntesis de 2-(4-bromo-3-metilfenoxi)-3-(difluorometil)piridina (C32).**

A una mezcla de 2-cloro-3-(difluorometil)piridina (15 g, 92 mmol) y carbonato de cesio (90 g, 280 mmol) en dimetilsulfóxido (300 ml) se le añadió 4-bromo-3-metilfenol (19,8 g, 106 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas, después se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 40:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 27 g, 86 mmol, 93 %. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,19 (d a,  $J=4$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,10 (d a,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J_{HF}=54,8$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 8,6$ , 2,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

**Etap 2. Síntesis de 3-(difluorometil)-2-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (C33).**

A una mezcla de **C32** (27 g, 86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (32,8 g, 129 mmol) y acetato potásico (25,8 g, 263 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (6,3 g, 8,6 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas, después se filtró. Después de la concentración del filtrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 16 g, 44 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  362,0  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,18-8,22 (m, 1H), 8,07 (d a,  $J = 7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 7,6$ , 5,0 Hz, 1H), 7,07 (t,  $J_{HF}=55,0$  Hz, 1H), 6,93 (d a,  $J = 2$  Hz, 1H), 6,90 (dd a,  $J=8$ , 2 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C34).*

El compuesto **C10** se convirtió en el producto de acuerdo con el método usado para la síntesis de **C26** en los Ejemplos 9 y 10. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 720 mg, 1,88 mmol, 84 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07-7,14 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,23 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C35).*

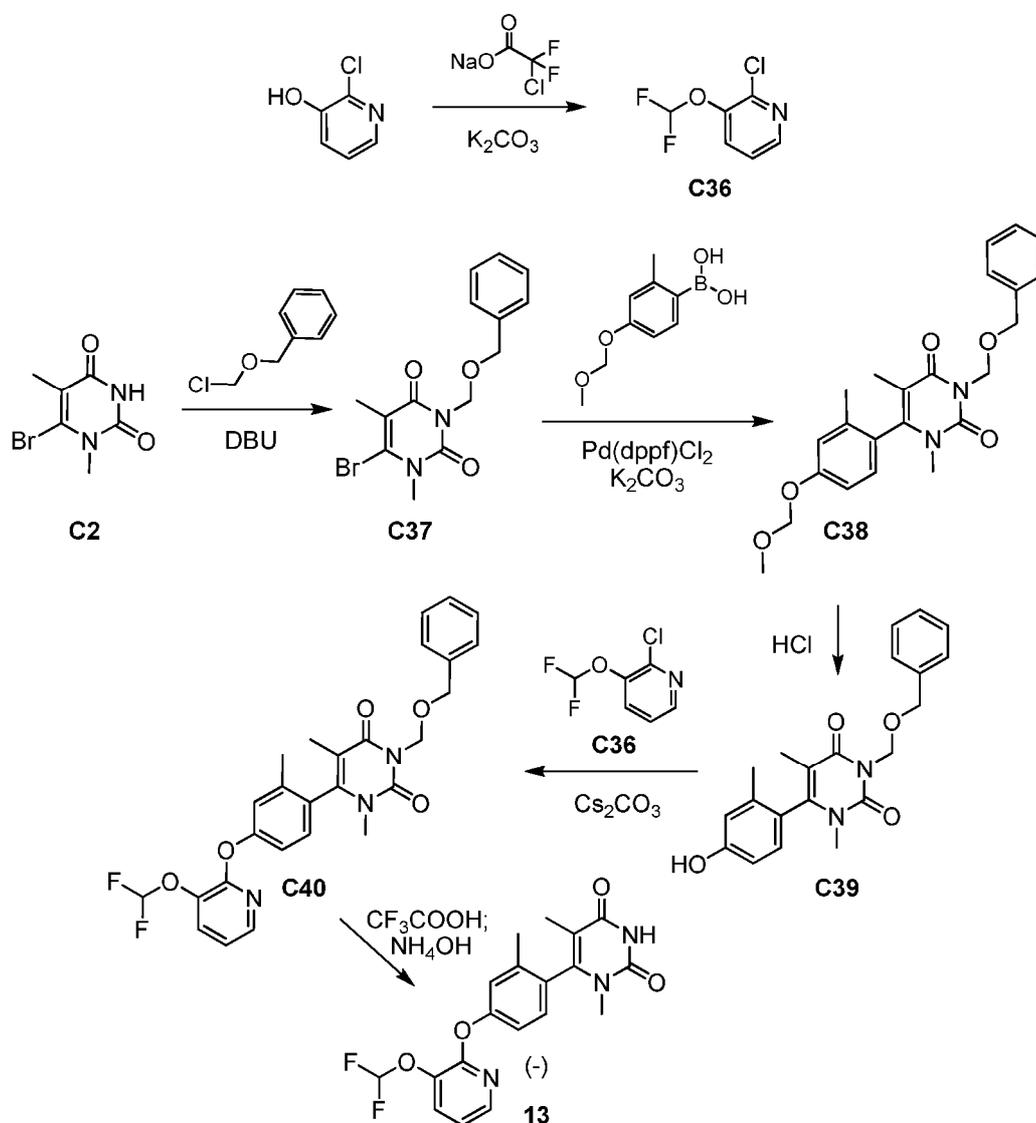
A una mezcla de **C34** (57,5 mg, 0,150 mmol), **C33** (108 mg, 0,299 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 15 μmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (20 gotas) se le añadió hidróxido de bario (77 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 horas, después se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg, 56 μmol, 37 %. CLEM *m/z* 538,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (d a, *J*=4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,10-7,25 (m, 6H), 7,02 (t, *J*<sub>H-F</sub>=55,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,81-3,9 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,07 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (12).*

El compuesto **C35** se desprotegió usando el método descrito para la síntesis de **C29** en los Ejemplos 9 y 10. En este caso, la purificación se realizó a través de una cromatografía líquida de alta rendimiento de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 30 % al 50 %). CLEM *m/z* 388,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,34 (d a, *J*=4,5 Hz, 1H), 8,13 (d a, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J*<sub>H-F</sub>=54,4 Hz, 1H), 7,24 (d a, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd a, *J*=8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,95 (t, *J*=7,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 13**

(-)-6-(4-[[3-(Difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**13**)



5

**Etapas 1. Síntesis de 2-cloro-3-(difluorometoxi)piridina (C36).**

Esta reacción se realizó 3 veces. Una mezcla de carbonato potásico (282 g, 2,04 mol) y *N,N*-dimetil-formamida (750 ml) se calentó a 100 °C y se trató lentamente, de una manera gota a gota durante 1 hora, con una solución de 2-cloropiridin-3-ol (66,7 g, 515 mmol) y cloro(difluoro)acetato sódico (200 g, 1,31 mol) en *N,N*-dimetilformamida (750 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora, después e enfrió hasta 25 °C y se repartió entre agua (10 l) y *tert*-butil metil éter (5 l). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 2,5 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (6 x 2,5 l), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. Los productos en bruto combinados de las tres reacciones se purificaron mediante destilación a presión reducida (30-40 °C, 1-5 mm de Hg) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 192 g, 1,07 mol, 69 %. CLEM  $m/z$  180,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26-8,30 (m, 1H), 7,60 (d a,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,28 (dd a,  $J=8,0, 4,8$  Hz, 1H), 6,60 (t,  $J_{\text{HF}}=72,5$  Hz, 1H).

20

**Etapas 2. Síntesis de 3-[(benciloxi)metil]-6-bromo-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C37).**

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,00 ml, 40,2 mmol) a una suspensión de **C2** (8,00 g, 36,5 mmol) y bencil clorometil éter (95 %, 5,86 ml, 40,2 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de 90 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y con una solución acuosa saturada de

25

cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 25 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10,1 g, 29,8 mmol, 82 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,39 (m, 5H), 5,52 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

5

*Etapas 3. Síntesis de 3-[(benciloxi)metil]-6-[4-(metoximatoxi)-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C38).*

A una mezcla de **C37** (10,5 g, 31,0 mmol), ácido [4-(metoximatoxi)-2-metilfenil]borónico (7,58 g, 38,7 mmol) y carbonato potásico (13 g, 94 mmol) en 1,4-dioxano (170 ml) se le añadió un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (1,3 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas y se filtró; el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 10,5 g, 25,6 mmol, 83 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,46 (m, 5H), 6,93-7,02 (m, 3H), 5,60 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,4 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=9,7 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,12 (s a, 3H), 1,63 (s, 3H).

10

15

*Etapas 4. Síntesis de 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-hidroxil-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C39).*

A una solución de **C38** (9,0 g, 22 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (8 M, 70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con acetato de etilo (5 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,3 g, 17 mmol, 77 %. CLEM *m/z* 389,0 [M+Na<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (d a, J=7 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 5,61 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,4 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=9,2 Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,64 (s, 3H).

20

25

*Etapas 5. Síntesis de 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxil]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C40).*

Una suspensión de **C39** (10 g, 27 mmol), **C36** (5,88 g, 32,7 mmol) y carbonato de cesio (99 %, 13,5 g, 41,0 mmol) en dimetilsulfóxido (200 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió el compuesto **C36** (2,9 g, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas, después a 80 °C durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 300 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 25 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. Rendimiento: 10,8 g, 21,2 mmol, 78 %. CLEM *m/z* 510,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,08 (d a, J = 8 Hz, 1H), 6,70 (t, J<sub>Hf</sub>=73,5 Hz, 1H), 5,61 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,5 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=9,2 Hz, 2H), 4,79 (s a, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,16 (s a, 3H), 1,66 (s, 3H).

30

35

40

45

50

55

60

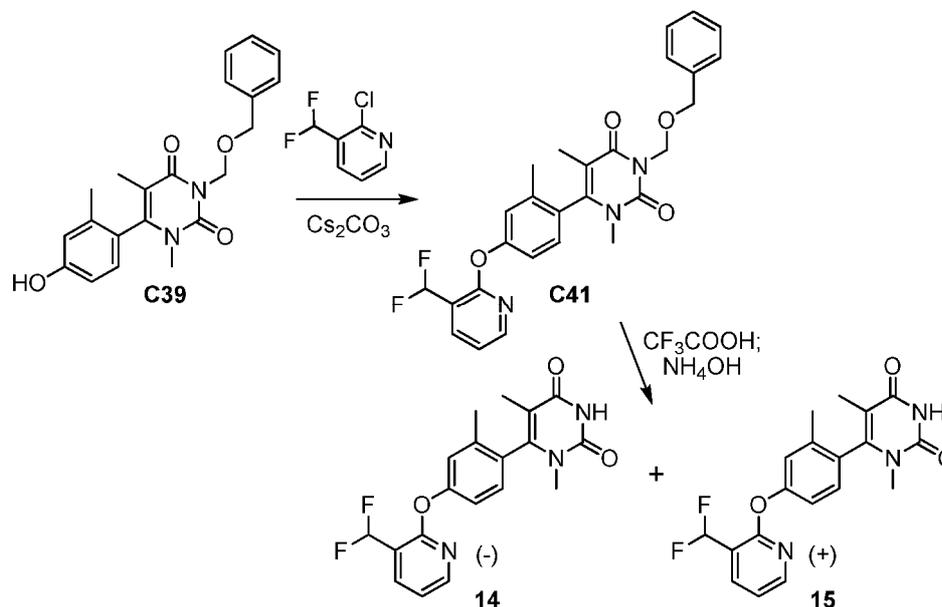
*Etapas 6. Síntesis de (-)-6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxil]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (13).*

Una mezcla de **C40** (10,8 g, 21,2 mmol) y ácido trifluoroacético (110 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se trató con diclorometano y se concentró de nuevo, después se trató con tetrahidrofurano, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío. El residuo se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidróxido de amonio concentrado (50 ml). El matraz se retiró del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos; después de la retirada de los disolventes *al vacío*, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 25 % al 100 % en heptano) proporcionó una mezcla racémica de **13** y su atropenantiómero. Este se combinó con material obtenido a partir de una reacción similar llevada a cabo en **C40** (15,3 g, 30,0 mmol) y se separó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 μm; Eluyente: 3:2 de dióxido de carbono / metanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, que exhibió una rotación negativa (-), se asignó como atropenantiómero **13**. Rendimiento: 4,8 g, 12 mmol, 23 %. Este material se disolvió en acetato de etilo caliente (200 ml) y lentamente se trató con heptano (100 ml) mientras que se mantenía la mezcla a reflujo. Después de enfriarse lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco en polvo. Rendimiento: 4,17 g, 10,7 mmol, 89 % de la recristalización. CLEM *m/z* 390,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (s a, 1H), 8,06 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J<sub>Hf</sub>=73,4 Hz, 1H), 7,12-7,31 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

## Ejemplos 14 y 15

(-)-6-(4-[[3-(Difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**14**) y (+)-6-(4-[[3-(Difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**15**)

5



**Etapas 1. Síntesis de 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C41).**

10

El compuesto C39 se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina usando el método descrito para la síntesis de C40 en el Ejemplo 13. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,3 g, 35,1 mmol, 86 %. CLEM  $m/z$  494,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27-8,31 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,08-7,21 (m, 4H), 7,03 (t, J<sub>HF</sub>=55,1 Hz, 1H), 5,62 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,5 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=9,5 Hz, 2H), 4,80 (s a, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,17 (s a, 3H), 1,68 (s, 3H).

15

**Etapas 2. Síntesis de (-)-6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (14) y (+)-6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (15).**

20

El compuesto C41 se convirtió en una mezcla racémica de los productos usando el método descrito para la síntesis 13 en el Ejemplo 13. Este racemato se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 12,1 g, 32,4 mmol, 92 %. Se separó en sus componentes atropenantiómeros a través de una cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 μm; Eluyente: 55:45 de dióxido de carbono / metanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar exhibió una rotación negativa (-) y se designó como Ejemplo 14 (5,15 g).

25

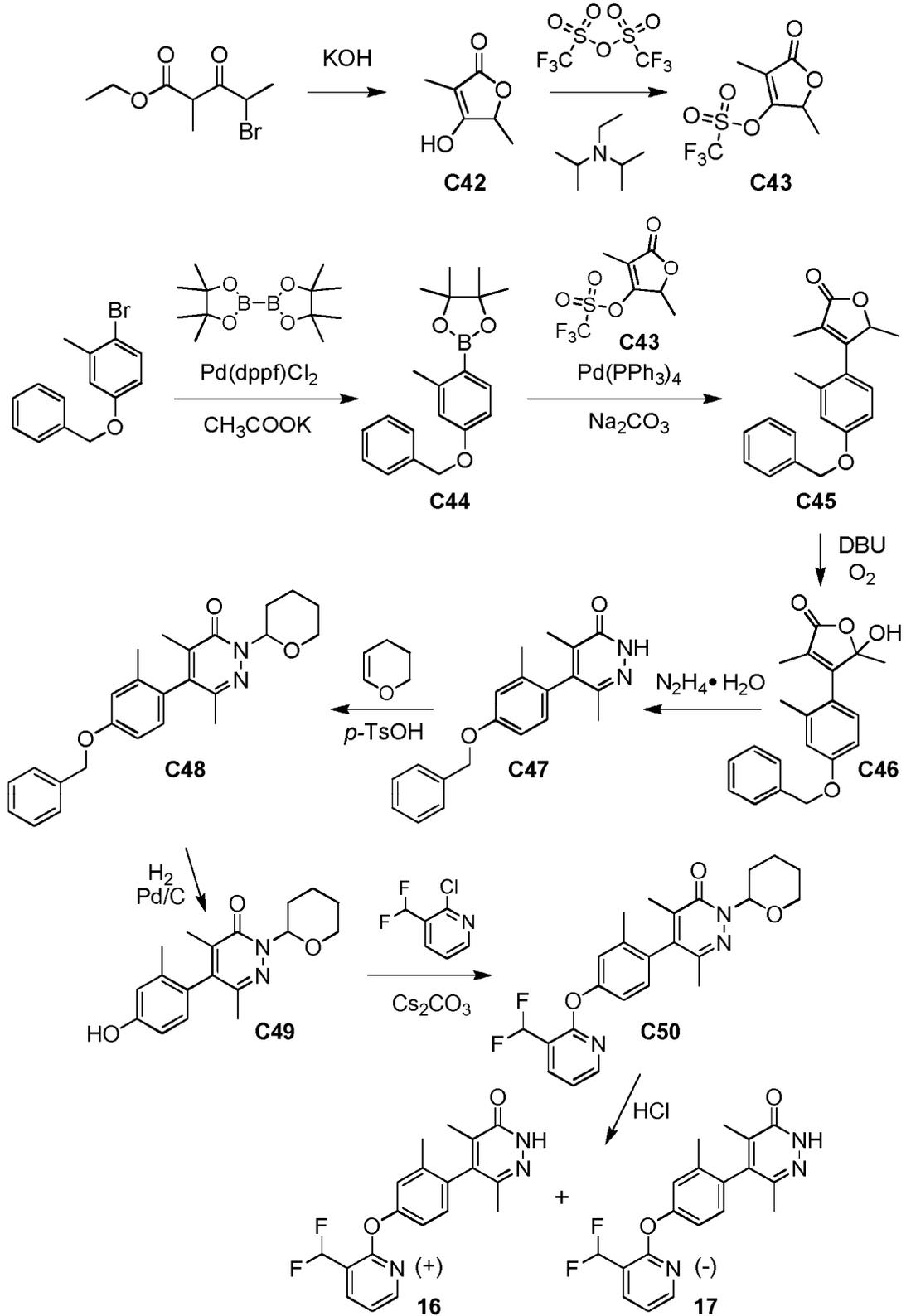
Este material se disolvió en acetato de etilo caliente, se concentró hasta un volumen de 50 ml y se dejó cristalizar a temperatura ambiente; el 14 se aisló en forma de un sólido de color blanco, 3,35 g. El filtrado se concentró y se recrystalizó de manera similar para proporcionar un sólido de color blanco (450 mg). Rendimiento combinado de 14: 3,8 g, 10 mmol, 28 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar, obtenido en forma de un sólido de color blanquecino que exhibió una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo 15. Rendimiento: 4,9 g, 13,1 mmol, 37 %. 14: CLEM  $m/z$  374,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s a, 1H), 8,27-8,31 (m, 1H), 8,02-8,07 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,03 (t, J<sub>HF</sub>=55,0 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,68 (s, 3H). 15: CLEM  $m/z$  374,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s a, 1H), 8,29 (d a, J = 4,7 Hz, 1H), 8,04 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,03 (t, J<sub>HF</sub>=55,1 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

35

## Ejemplos de referencia 16 y 17

(+)-5-(4-([3-(Difluorometil)piridin-2-il]oxi)-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (16) y (-)-5-(4-([3-(Difluorometil)piridin-2-il]oxi)-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (17)

5



**Etapa 1. Síntesis de 4-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C42).**

La metilización de 3-oxopentanoato de etilo de acuerdo con el método de D. Kalaitzakis et al., *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 aumentó hasta 30 °C durante la adición. Después, la mezcla de reacción se sometió a agitación vigorosa durante 4 horas en un baño de hielo, momento en el cual se acidificó a través de la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se aturó con cloruro sódico sólido y se extrajo tres veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de aceite y sólido (81,3 g). Este material se suspendió en cloroformo (200 ml); los sólidos se 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 solidificarse. Después se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido oleoso (60,2 g). Después de la adición de a 3:1 mezcla de heptano y éter dietílico (300 ml) y agitación vigorosa durante 10 minutos, la filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 28,0 g, 219 mmol, 37 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,84 (c a, J=6,8 Hz, 1H), 1,74 (s a, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Hz, 3H).

**Etapa 2. Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2,4-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo (C43).**

Se añadió en porciones trifluorometanosulfónico anhídrido (23,7 ml, 140 mmol) a una solución de **C42** (15,0 g, 117 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (99 %, 24,8 ml, 140 mmol) en diclorometano (500 ml) a -20 °C, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura interna de la reacción por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente de -20 °C a 0 °C durante 5 horas. Después, se pasó a través de un lecho de gel de sílice, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío*. El residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 17 % en heptano) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 21,06 g, 80,94 mmol, 69 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,09-5,16 (m, 1H), 1,94-1,96 (m, 3H), 1,56 (d, J=6,6 Hz, 3H).

**Etapa 3. Síntesis de 2-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (C44).**

Se convirtió bencil 4-bromo-3-metilfenil éter en el producto usando el método descrito para la síntesis de **C33** en el Ejemplo 12. El producto se aisló en forma de un gel de color amarillo. Rendimiento: 15 g, 46 mmol, 67 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

**Etapa 4. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C45).**

El compuesto **C43** (5,0 g, 19 mmol), el **C44** (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: 10:1, después 5:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,8 g, 19 mmol, 100 %. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 (dd a, J=8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (cc, 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).

**Etapa 5. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-5-hidroxi-3,5-dimetilfuran-2(5H)-ona (C46).**

Una solución de **C45** (5,4 g, 18 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (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; después, la solución se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 5:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 3,5 g, 11 mmol, 61 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 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).

**Etapa 6. Síntesis de 5-[4-(benciloxi)-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (C47).**

Una mezcla de **C46** (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 retirada de los volátiles a presión reducida, el residuo se agitó con acetato de etilo (20 ml) durante 30 minutos, con lo cual la filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,0 g, 6,2 mmol, 56 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

**Etapa 7. Síntesis de 5-(4-(benciloxi)-2-metilfenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C48).**

Una mezcla de **C47** (17,8 g, 55,6 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (233 g, 2,77 mol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2,1 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Se añadió trietilamina (10 ml, 72 mmol) y la mezcla se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 25 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido, presumiblemente una mezcla de atropisómeros diastereoméricos de su espectro RMN <sup>1</sup>H. Rendimiento: 20 g, 49 mmol, 88 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 7,32-7,50 (m, 5H), 6,82-6,96 (m, 3H), 6,15 (d a, J = 10,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,01 y 2,04 (2 s, total 3H), 1,97 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 (C49).**

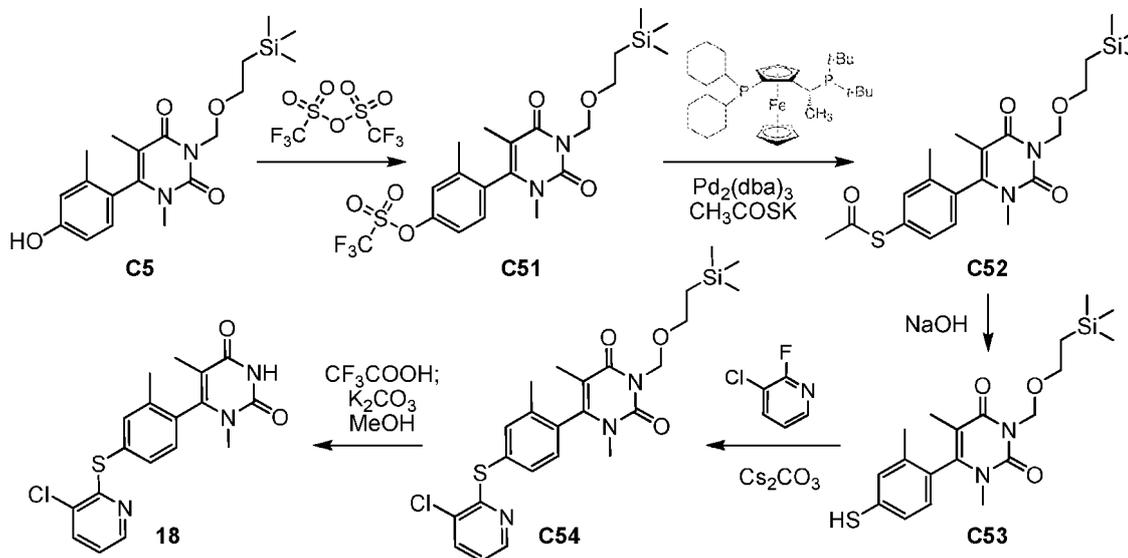
Se añadió paladio (10 % sobre carbono, 1,16 g, 1,09 mmol) a una solución de **C48** (1,47 g, 3,63 mmol) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se hidrogenó (0,34 MPa (50 psi)) en un agitador Parr durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de filtro se aclaró con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *al vacío* y se trituraron con heptano, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco, que se consideró una mezcla de atropisómeros diastereoméricos de su espectro RMN <sup>1</sup>H. Rendimiento: 1,01 g, 3,21 mmol, 88 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 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 5-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (C50).**

El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina usando el método descrito para la síntesis de C8 en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, presumiblemente una mezcla de atropisómeros diastereoméricos de su espectro RMN <sup>1</sup>H. Rendimiento: 17,5 g, 39,6 mmol, 82 %. CLEM *m/z* 358,2 [(M - tetrahidropirano)+1]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,31-8,35 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,29 (t, J<sub>HF</sub>=54,5 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 5,92-5,98 (m, 1H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,02 y 2,03 (2 s a, total 3H), 1,93-2,0 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H).

**Etapa 10. Síntesis de (+)-5-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (16) y (-)-5-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (17).**

Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 198 ml, 792 mmol) a una solución de C50 (17,5 g, 39,6 mmol) en diclorometano (200 ml) y 1,4-dioxano (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de haberse retirado los disolventes *al vacío*, el residuo se suspendió en éter dietílico (200 ml) y se trató lentamente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico. La suspensión se agitó vigorosamente durante 15 minutos, después se filtró; el sólido recogido se lavó dos veces con agua y dos veces con éter dietílico. Después, el sólido se suspendió en etanol (200 ml), se concentró a sequedad, se volvió a suspender en etanol (200 ml) y se concentró una vez más. El residuo se trató de manera similar con éter dietílico y con heptano para proporcionar el producto racémico en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 12,0 g, 33,6 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 358,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,82 (s a, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,29 (t, J<sub>HF</sub>=54,2 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). La separación del racemato en sus componentes atropenantiómeros se realizó a través de cromatografía de fluidos supercrítica (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 mm; Eluyente: 85:15 de dióxido de carbono / metanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, obtenido en forma de un sólido de color blanco que exhibió una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo **16**. Rendimiento: 5,22 g, 14,6 mmol, 37 %. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar, también obtenido en forma de un sólido de color blanco pero con una rotación negativa (-), se designó como Ejemplo **17**. Rendimiento: 5,31 g, 14,8 mmol, 37 %. **16**: CLEM *m/z* 358,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23-8,27 (m, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,12 (t, J<sub>HF</sub>=55 Hz, 1H), 2,09 (d a, J = 0,4 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). **17**: CLEM *m/z* 358,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23-8,27 (m, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,12 (t, J<sub>HF</sub>=55 Hz, 1H), 2,09 (d a, J = 0,5 Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

**Ejemplo 18****6-[4-[(3-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (18)**

5

**Etapa 1. Síntesis de trifluorometanosulfonato de 4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-3-metilfenilo (C51).**

10 Se añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (1,3 g, 4,6 mmol) a una solución a 0 °C de **C5** (600 mg, 1,6 mmol) en piridina (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de haberse retirado el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 17 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 790 mg, 1,55 mmol, 97 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,33 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 5,50 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,2 Hz, Δ<sub>AB</sub>=4,1 Hz, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,26 (s a, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

20 **Etapa 2. Síntesis de S-[4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-3-metilfenil]etanotioato (C52).**

25 Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (27 mg, 29 μmol) y (R)-(-)-1-[(S<sub>P</sub>)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (ligando Josiphos, 33 mg, 60 μmol) a una solución de **C51** (305 mg, 0,600 mmol) en tolueno desgasificado (7 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió tioacetato potásico (274 mg, 2,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 horas. Después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de una goma de color pardo. Rendimiento: 172 mg, 0,396 mmol, 66 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,44 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,48-5,53 (m, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

30 **Etapa 3. Síntesis de 1,5-dimetil-6-(2-metil-4-sulfanilfenil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C53).**

35 Una solución de **C52** (300 mg, 0,69 mmol) e hidróxido potásico (168 mg, 2,99 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y agua (3 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 3:1 de éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un jarabe de color amarillo. Rendimiento: 170 mg, 0,433 mmol, rendimiento del 63 %.

40 **Etapa 4. Síntesis de 6-[4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil]-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C54).**

45 El compuesto **C53** se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoropiridina usando el método descrito para la síntesis de C8 en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 20 mg, 40 μmol, 40 %.

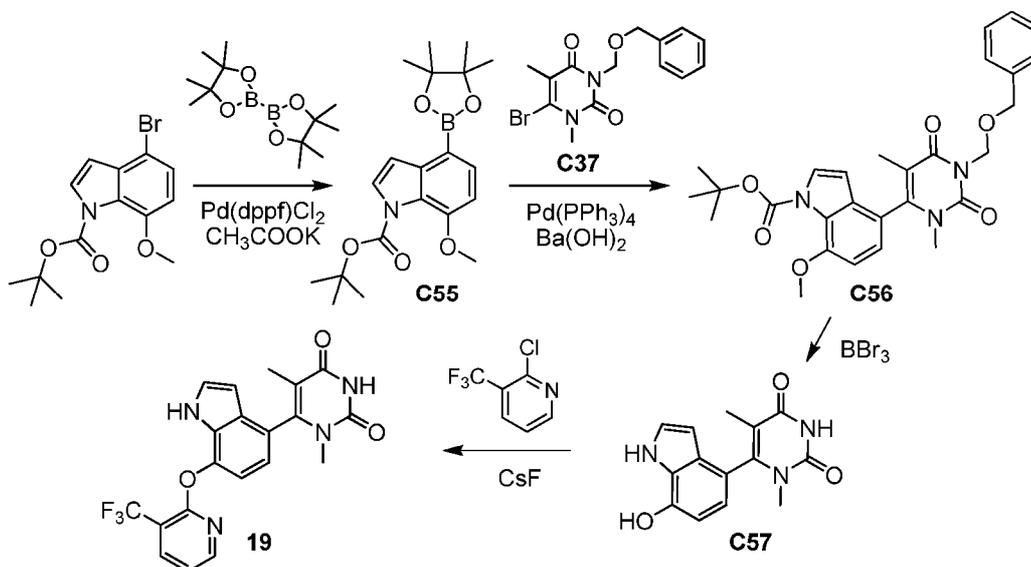
**Etapa 5. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (18).**

Una solución de **C54** (20 mg, 40  $\mu$ mol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). se añadió carbonato potásico (69 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró; el filtrado se concentró *al vacío* y se purificó a través de una cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 1:2 de éter de petróleo / acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,5 mg, 20  $\mu$ mol, 50 %. CLEM m/z 374,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,25 (dd, *J*=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,68 (s, 3H).

**Ejemplo 19**

**1,5-Dimetil-6-(7-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19)**

15



**Etapa 1. Síntesis de 7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (C55).**

20

A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1H-indolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (que puede prepararse a través de protección con *terc*-butoxicarbonilo de 4-bromo-7-metoxi-1H-indol) (1,0 g, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,46 g, 5,75 mmol), acetato potásico (902 mg, 9,19 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (IIN), diclorometano (498 mg, 0,610 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 120 °C, después se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 520 mg, 1,4 mmol, 45 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,37 (s, 12H).

30

**Etapa 2. Síntesis de 4-{1-[(benciloxi)metil]-3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il}-7-metoxi-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (C56).**

35

A una solución de **C55** (600 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron **C37** (600 mg, 1,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (186 mg, 0,161 mmol) e hidróxido de bario (830 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C, después se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró *al vacío* y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 35 % en éter de petróleo), proporcionando el producto en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 310 mg, 0,61 mmol, 38 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,45 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,27-7,39 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 6,94 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=8,2 Hz,  $\Delta$ *v*<sub>AB</sub>=35,2 Hz, 2H), 6,24 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,63 (cuarteto AB, *J*<sub>AB</sub>=9,4 Hz,  $\Delta$ *v*<sub>AB</sub>=6,7 Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,66 (s, 9H), 1,64 (s, 3H).

40

**Etapa 3. Síntesis de 6-(7-hidroxi-1H-indol-4-il)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (C57).**

45

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1,5 g, 6,0 mmol) a una solución a -78 °C de **C56** (310 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de la

adición de metanol (10 ml) y bicarbonato sódico (1 g), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 4 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 40 mg, 0,15 mmol, 24 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,70 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=7,7 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=41,9 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

5

**Etapa 4. Síntesis de 1,5-dimetil-6-(7-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (19).**

Se añadieron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0,733 mmol) y fluoruro de cesio (12 mg, 79 μmol) a una solución de **C57** (20 mg, 74 μmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: 10:1 de diclorometano / metanol) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 9,2 mg, 22 μmol, 30 %. CLEM m/z 417,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20-8,27 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (dd a, J=7, 5 Hz, 1H), 7,01 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=7,9 Hz, ΔV<sub>AB</sub>=4,4 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

10

15

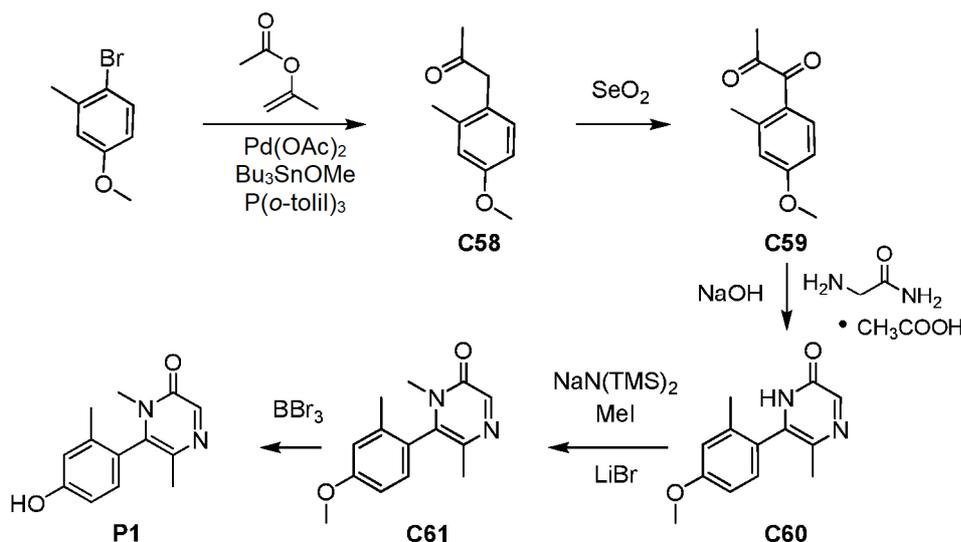
### Preparaciones

Las preparaciones P1 y P2 describen preparaciones de algunos materiales de partida e intermedios usados para la preparación de determinados compuestos de la invención.

20

### Preparación P1

**6-(4-Hidroxil-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (P1)**



25

**Etapa 1. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propan-2-ona (C58).**

Este experimento se realizó cuatro veces. Tributil(metoxi)estannano (400 g, 1,24 mol), 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (250 g, 1,24 mol), acetato de prop-1-en-2-ilo (187 g, 1,87 mol), acetato de paladio (II) (7,5 g, 33 mmol) y tri-o-tolilfosfina (10 g, 33 mmol) se agitaron juntos en tolueno (2 l) a 100 °C durante 18 horas. Después de que se hubiese enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una 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 tierra de diatomeas; el lecho de filtro se lavó a fondo con acetato de etilo (2 x 1,5 l). La fase orgánica 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: acetato de etilo del 0 % al 5 % 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]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

40

**Etapa 2. Síntesis de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)propano-1,2-diona (C59).**

El compuesto **C58** (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 tierra de diatomeas; el filtrado se concentró *al vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10 % en heptano) proporcionó 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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 6,81 (d a, mitad de cuarteto AB,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,78 (dd a, mitad de 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 (C60).**

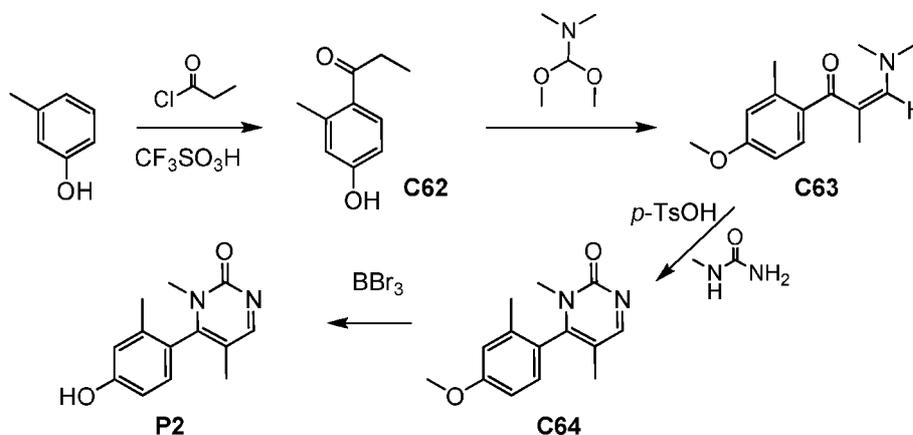
El compuesto **C59** (4,0 g, 21 mmol) y acetato de glicinamida (2,79 g, 20,8 mmol) se disolvieron en metanol (40 ml) y se enfrió a  $-10$  °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (12 N, 3,5 ml, 42 mmol) y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M 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 3:1 de acetato de etilo / heptano, 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 un 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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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 (C61)**

El compuesto **C60** (de la etapa previa, 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. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se llevó a un pH de aproximadamente 7 mediante la adición lenta en porciones de ácido clorhídrico acuoso 1 M. 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 % a 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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  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 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1H)-ona (P1).**

A una solución a  $-78$  °C de **C61** (1,8 g, 7,4 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 22 ml, 22 mmol). El baño de refrigeración se retiró después de 30 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a  $-78$  °C y se añadió lentamente metanol (10 ml); la mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de que se hubiese retirado disolvente *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), la capa acuosa se llevó a pH 7 a través de la adición en porciones de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas 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,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 6,98 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,85 (dd a,  $J=8,2, 2,5$  Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,06 (s a, 3H), 2,03 (s, 3H).

**Preparación P2****6-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2(1H)-ona (P2)**

5

**Etapa 1. Síntesis de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)propan-1-ona (C62).**

Se combinó 3-metilfenol (9,0 g, 83 mmol) con ácido trifluorometanosulfónico (90 ml), se enfrió a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se trató de la misma manera gota a gota con cloruro de propanoilo (7,7 g, 83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se vertió en agua enfriada con hielo (600 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 70 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,7 g, 41 mmol, 49 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,64-6,69 (m, 2H), 2,92 (c,  $J=7,3$  Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,13 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).

15

**Etapa 2. Síntesis de 3-(dimetilamino)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-metilprop-2-en-1-ona (C63).**

Este experimento se realizó en cuatro lotes. Una mezcla de **C62** (1,0 g, 6,1 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 ml) se agitó a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 horas. Las cuatro mezclas de reacción se combinaron y se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en forma de un aceite oscuro. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5,0 g, 21 mmol, 86 %.

20

**Etapa 3. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2(1H)-ona (C64).**

25

Este experimento se realizó en dos lotes. Una mezcla de **C63** (de la etapa previa, 2,5 g, 11 mmol), 1-metilurea (1,35 g, 18,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (3,13 g, 18,2 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 40 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno (100 ml), se trató con ácido p-toluenosulfónico (3,13 g, 18,2 mmol) y se calentó a reflujo durante otras 20 horas. Los dos productos en bruto se combinaron y se concentraron *al vacío*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % a 5 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 2,5 g, 10 mmol, 45 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 6,98 (d a, mitad de cuarteto AB,  $J=9$  Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

30

**Etapa 4. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2(1H)-ona (P2).**

35

A una solución de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  de **C64** (2,5 g, 10 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (17,9 g, 71,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se enfrió a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se inactivó con metanol. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 6 a través de la adición lenta de bicarbonato sódico sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml) y con acetato de etilo (5 x 100 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1,40 ml) y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,2 g, 9,5 mmol, 95 %. CLEM  $m/z$  231,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 6,88-6,91 (s a, 1H), 6,87 (dd a,  $J=8,3, 2,2$  Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

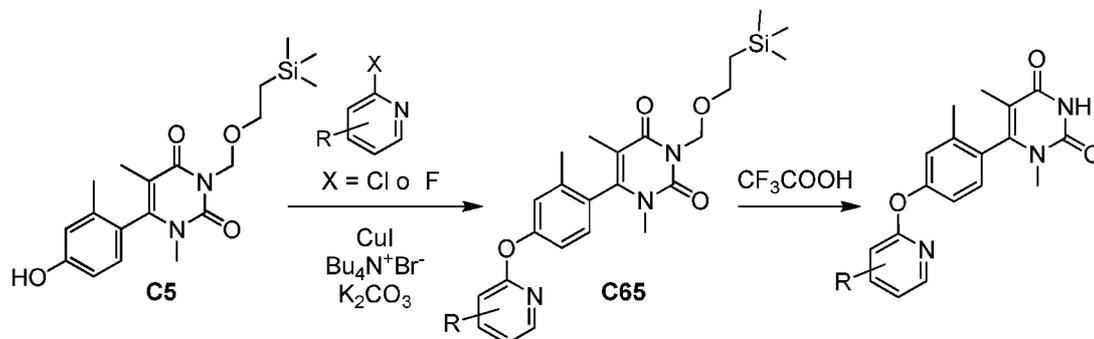
40

45

**Método A**

El método A describe un método específico para las preparaciones de determinados compuestos a modo de ejemplo de la invención. *Preparación de 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas*

5



*Etapa 1. Síntesis de 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas (C65).*

10

Una solución de **C5** en N,N-dimetilformamida (0,33 M, 300  $\mu$ l, 100 mmol) se combinó en un vial de reacción con la 2-cloropiridina o 2-fluoropiridina apropiadamente sustituidas (100  $\mu$ mol). Se añadieron carbonato potásico (300  $\mu$ mol), yoduro de cobre (I) (10  $\mu$ mol) y bromuro de tetrabutilamonio (20  $\mu$ mol) en una atmósfera de nitrógeno y el vial se tapó y se agitó a 130 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró usando un concentrador SpeedVac® y el residuo se repartió entre acetato de etilo (1 ml) y agua (1 ml); la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

*Etapa 2. Síntesis de 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas.*

20

La 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**C65**) de la etapa previa se disolvió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (4:1, 1 ml) y el vial de reacción se tapó y se agitó a 30 °C durante 16 horas. Después de la retirada de los disolventes, el producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución usando uno de los siguientes sistemas: a) DIKMA Diamonsil(2) C18, 5  $\mu$ m; Fase móvil A: agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,225 %; Gradiente: B del 35 % al 70 %; b) Phenomenex Gemini C18, 8  $\mu$ m; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 35 % al 75 %.

25

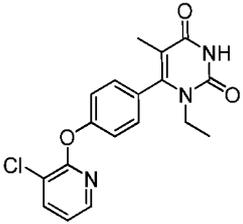
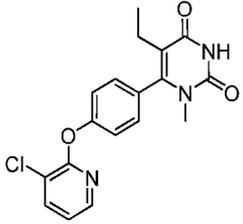
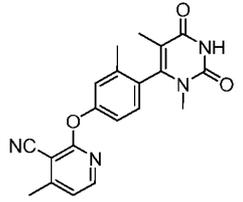
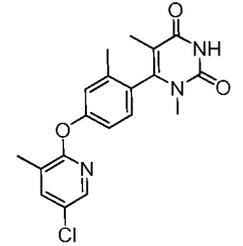
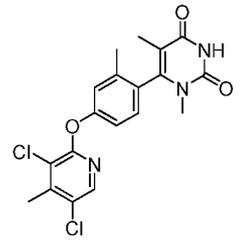
La Tabla 1 a continuación enumera algunos compuestos a modo de ejemplo adicionales de la invención y compuestos de referencia (Ejemplos 20-81) que se prepararon usando métodos, intermedios y preparaciones descritas en el presente documento.

30

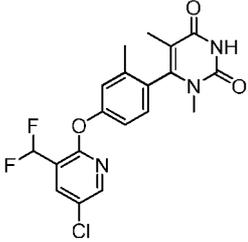
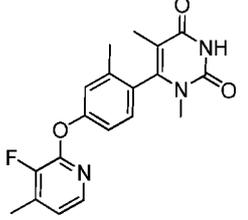
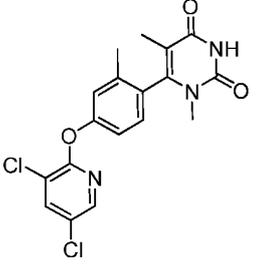
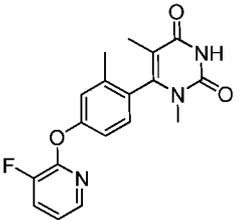
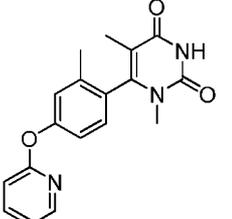
Tabla 1. Ejemplos 20 - 81 (incluyendo el método de síntesis y datos fisicoquímicos).

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ (ppm); CLEM, ion observado $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
20		Ej. 1 y 2; <b>C5</b> <sup>1</sup>	8,25 (s a, 1H), 8,06 (d a, $J = 4$ Hz, 1H), 7,62 (d a, $J = 7$ Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 352,2

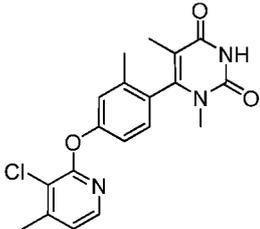
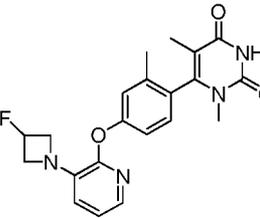
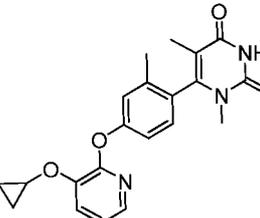
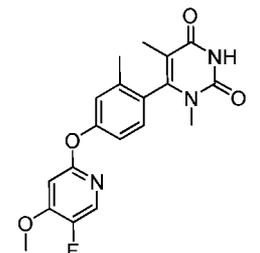
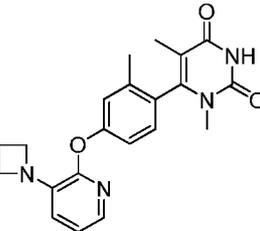
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
21		Ej. 5; <b>C11</b> <sup>2</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (d a, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,98 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (cuarteto AB, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,3 Hz, Δ <i>V</i> <sub>AB</sub> =35,9 Hz, 4H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,63 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,08 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 358,0, 360,0
22		Ej. 6; <b>C18</b> <sup>3</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,07 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (cuarteto AB a, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,7 Hz, Δ <i>V</i> <sub>AB</sub> =35,6 Hz, 4H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,11 (c, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H); 357,9
23		Método A	2,28 minutos <sup>4</sup> ; 363
24		Método A	2,67 minutos <sup>4</sup> ; 372
25		Método A	2,49 minutos <sup>5</sup> ; 406

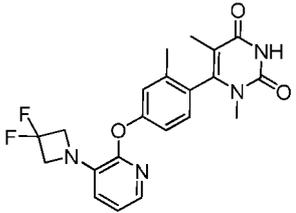
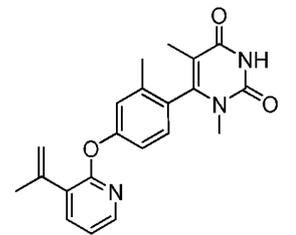
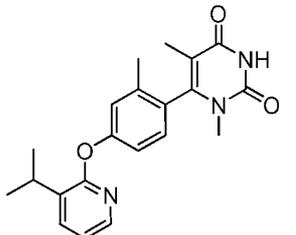
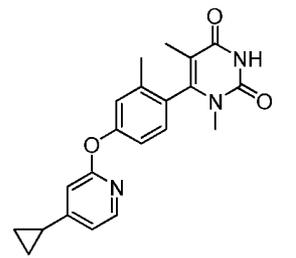
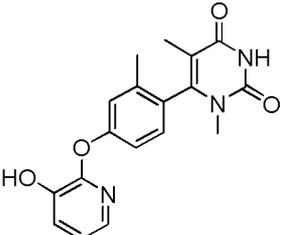
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
26		Método A	3,00 minutos <sup>6</sup> ; 408
27		Método A	2,42 minutos <sup>4</sup> ; 356
28		Método A	3,06 minutos <sup>6</sup> ; 392
29		Ej. 5; <b>C5</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (d a, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,72 (dd a, <i>J</i> =9,3, 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); 341,9
30		Ej. 5; <b>C5</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16-8,19 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); 323,9

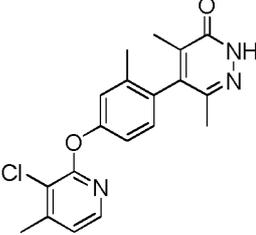
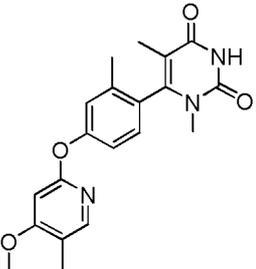
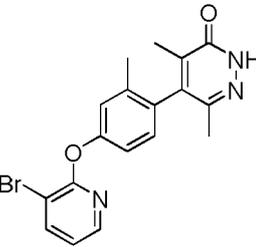
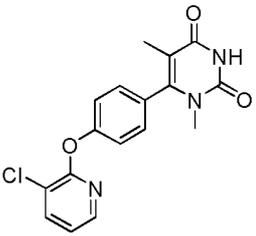
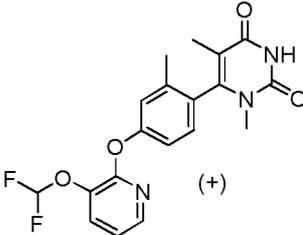
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
31		Ej. 5; <b>C5</b>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,11 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (s, 3H); 372,1, 374,1
32		Ej. 1 y 2; <b>C5<sup>7</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,58 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 5,28-5,49 (m, <i>J</i> <sub>HF</sub> =57,6 Hz, 1H), 4,33 (ddd a, <i>J</i> =19,4, 9,4, 5,8 Hz, 2H), 4,04 (ddd a, <i>J</i> =23,8, 9,3, 3,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,19 (s a, 3H), 1,62 (s, 3H); 397,0
33		Ej. 1 y 2; <b>C5<sup>8</sup></b>	8,12 (s a, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 4H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 0,85-0,90 (m, 4H); 380,0
34		<b>C59</b> , <sup>10,11</sup>	8,35 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 3H), 6,59 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); 372,0
35		Ej. 1 y 2; <b>C5<sup>7</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,55 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 4,01 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,34 (quintuplete, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (s, 3H); 379,1

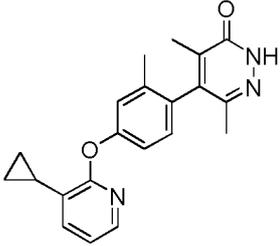
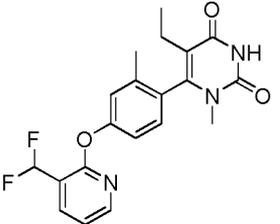
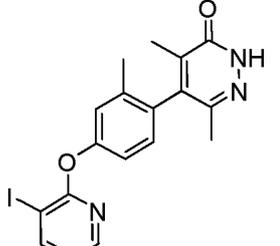
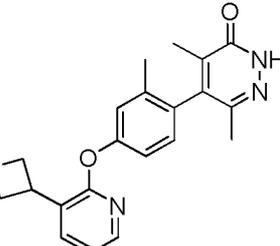
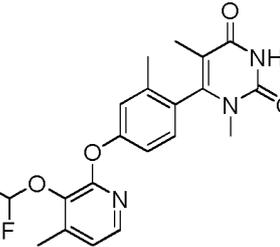
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
36		Ej. 1 y 2; <b>C5<sup>7</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,63 (dd, <i>J</i> = 4,4, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 4,37 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,62 (s, 3H); 415,0
37		<b>C5<sup>12,10,11</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 5,25-5,30 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,19 (s a, 6H), 1,63 (s, 3H), 364,1
38		Ej. <b>37<sup>13</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), picos característicos: δ 7,97 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,81-7,84 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H); 366,0
39		Ej. 1 y 2; <b>C5<sup>14</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd a, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,12-1,18 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H); 364,0
40		Ej. 9 y 10; <b>C27<sup>15</sup></b>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,91 (s a, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,32 (d a, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,00 (d a, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,47 (s, 3H); 340,1

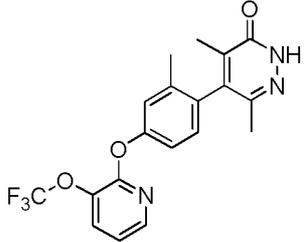
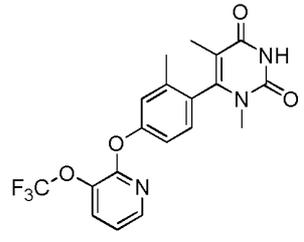
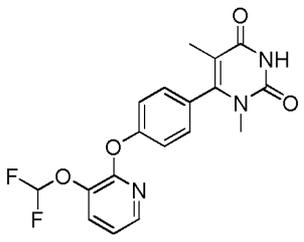
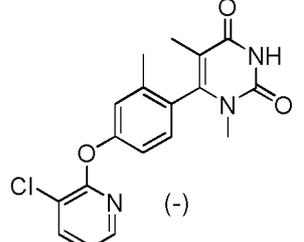
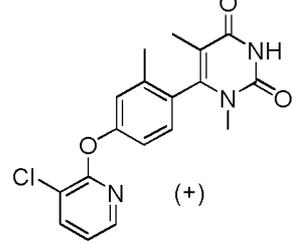
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
41 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>16</sup>	7,95 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (dc, <i>J</i> = 4,9; 0,6 Hz, 1H), 2,48 (s a, 3H), 2,07 (s a, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); 356,2, 358,2
42		Ej. 5; <b>C5</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,77-7,79 (m, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,19 (s a, 3H), 2,13 (s a, 3H), 1,62 (s, 3H); 368,0
43 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b>	8,13 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (dd a, <i>J</i> =8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); 386,1, 388,0
44		Ej. 5; <b>C3</b> <sup>17</sup>	8,07 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (cuarteto AB a, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,6 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =28,4 Hz, 4H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); 343,9
45		Ej. 5; <b>C27, C36</b> <sup>18,19</sup>	8,29 (s a, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,70 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =73,5 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,68 (s, 3H); 390,1

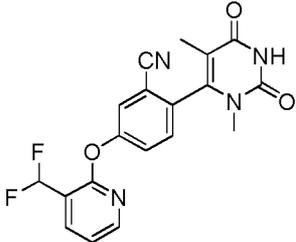
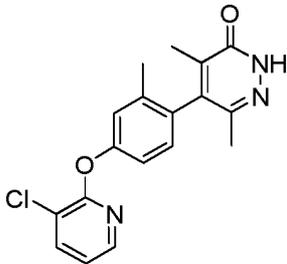
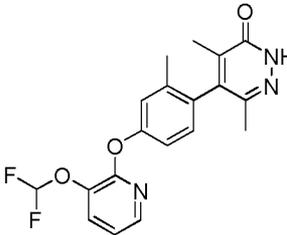
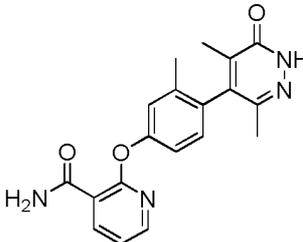
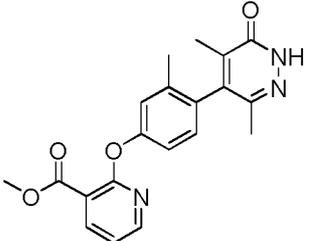
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
46 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>20</sup>	10,15 (s a, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,11 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,07 (dd a, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,01-1,07 (m, 2H), 0,74-0,79 (m, 2H); 348,0
47		Ej. 12; C17, <b>C33</b>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,33-8,36 (m, 1H), 8,13 (d a, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> = 54 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,17 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 2,83-2,86 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 0,82 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H); 388,1
48 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b>	10,43 (s a, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,03 (d, mitad de cuarteto AB, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 2,09 (s a, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); 433,9
49 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>21</sup>	10,64 (s a, 1H), 8,12 (d a, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 7,78 (d a, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 7, 5 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,00 (d, mitad de cuarteto AB, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,9 Hz, 2H), 4,93 (dd, <i>J</i> = 7,0, 6,3 Hz, 2H), 4,57-4,67 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); 364,0
50		Ej. 9 y 10; <b>C27</b> <sup>22</sup>	8,21 (s a, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 6,99 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 6,75 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> = 75,3 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,43 (s a, 3H), 2,20 (s a, 3H), 1,67 (s, 3H); 404,2

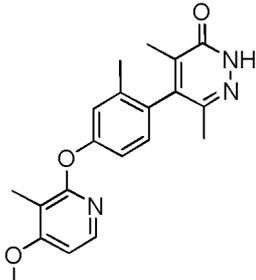
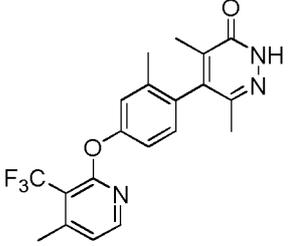
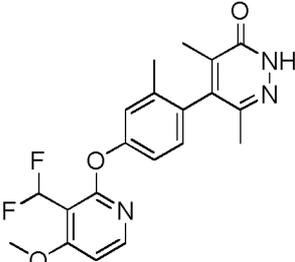
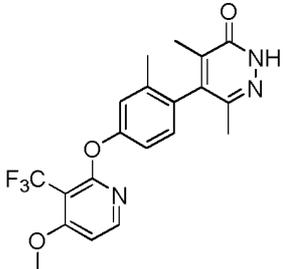
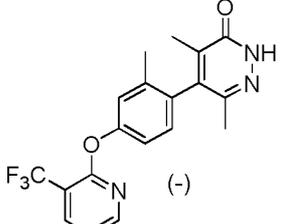
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
51 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,11 (dd a, <i>J</i> =4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); 392,1
52		Ej. 9 y 10; <b>C27</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (d a, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 7,90 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,15 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); 408,1
53		Ej. 9 y 10; <b>C36</b>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,01 (dd, <i>J</i> =4,9, 1,6 Hz, 1H) 7,76 (d a, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 7,36 (cuarteto AB a, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,8 Hz, Δ <i>V</i> <sub>AB</sub> =23,2 Hz, 4H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =73,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); 376,0
54		Ej. 9 y 10; <b>C27</b> <sup>23</sup>	11,45 (s a, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd a, <i>J</i> =8,3, 2,2 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 1,48 (s, 3H); 358,1, 360,2
55		Ej. 9 y 10; <b>C27</b> <sup>23</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,45 (s a, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,15 (dd a, <i>J</i> =8, 2,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,15 (s a, 3H), 1,48 (s, 3H); 358,1, 360,2

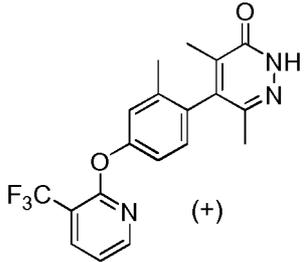
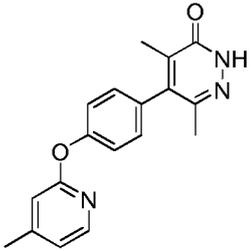
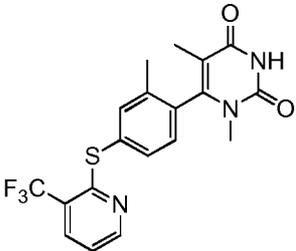
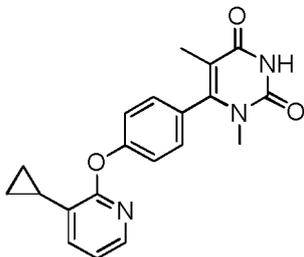
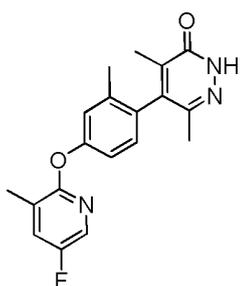
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
56		Ej. 9 y 10; <b>C26</b> <sup>24</sup>	2,56 minutos <sup>25</sup> ; 385,1
57 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b>	10,88 (s a, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,12 (dd a, <i>J</i> =8, 2 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); 342,2
58 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49, C36</b>	10,32 (s a, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =73,7 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); 374,2
59 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>26</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,40 (dd, <i>J</i> =7,5,1,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s a, 3H), 1,95 (s a, 3H); 351,1
60 (referencia)		Ej. 16 y 17 <sup>27</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,35 (dd, <i>J</i> =7,6,1,9 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,11 (d, mitad de cuarteto AB, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd a, mitad de patrón ABX, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); 366,1

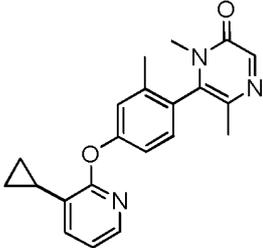
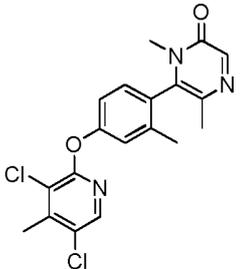
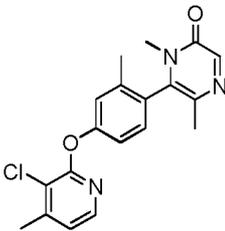
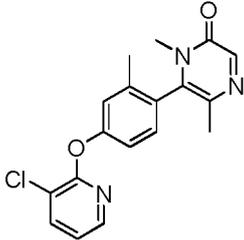
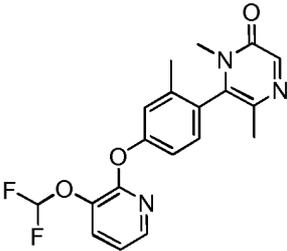
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
61 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>C49</b> <sup>28,29</sup>	10,17 (s a, 1H), 8,02 (d a, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 3H), 6,65 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); 352,0
62 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>30</sup>	10,46 (s a, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,05 (cuarteto AB, doblete de campo bajo se amplía, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,5 Hz, Δ <i>v</i> <sub>AB</sub> =23,3 Hz, 2H), 6,95 (d a, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 2,56-2,61 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s a, 3H); 390,3
63 (referencia)		Ej. 16 y 17; <b>C49</b> <sup>31</sup>	10,3 (s muy a, 1H), 8,17 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =53,7 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,09 (dd a, <i>J</i> =8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); 388,2
64 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>C49</b> <sup>32,33</sup>	8,19 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,12 (d a, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,08 (dd a, mitad de patrón ABX, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H), 7,01 (d, mitad de cuarteto AB, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (s, 3H); 406,2
65 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>C49</b> <sup>34,35</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32-8,35 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 7,28 (ddc, <i>J</i> =7,6, 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 2,09 (s a, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); 376,2 <sup>36</sup>

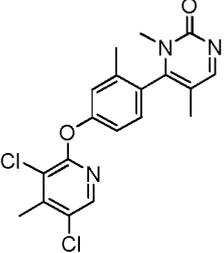
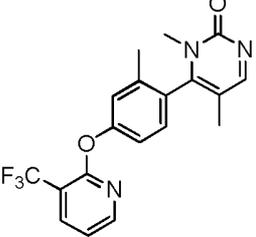
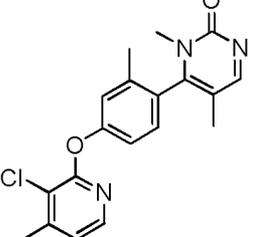
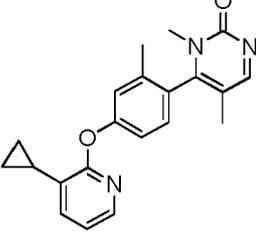
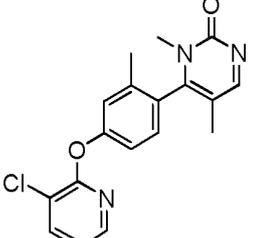
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
66 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>C49</b> <sup>34,35</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,32-8,35 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 1H), 7,28 (ddc, <i>J</i> =7,6, 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 2,09 (s a, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); 376,2 <sup>36</sup>
67 (referencia)		Ej. 16 y 17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (d a, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 2,40 (s a, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); 308,1
68		Ej. 18; <b>C53</b>	8,50 (d a, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,94 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,51 (d a, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,21 (dd a, <i>J</i> =8, 5 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,21 (s a, 3H), 1,67 (s, 3H); 408,1
69		Ej. 13; <b>C37, C6</b> <sup>37,38</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,30 (cuarteto AB a, <i>J</i> <sub>AB</sub> =8,8 Hz, Δ <i>V</i> <sub>AB</sub> =44,0 Hz, 4H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,9, 0,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,00-1,05 (m, 2H), 0,77-0,82 (m, 2H); 350,2
70 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>C49</b> <sup>39,40</sup>	2,80 minutos <sup>25</sup> ; 340,3

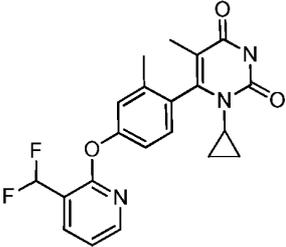
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
71 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P1, C6</b> <sup>41</sup>	3,13 minutos <sup>6</sup> ; 348
72 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P1</b> <sup>41</sup>	3,34 minutos <sup>42</sup> ; 390
73 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P1</b> <sup>41</sup>	3,17 minutos <sup>6</sup> ; 356
74 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P1</b> <sup>41</sup>	3,03 minutos <sup>6</sup> ; 342
75 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P1, C36</b> <sup>41</sup>	2,97 minutos <sup>6</sup> ; 374

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
76 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P2</b> <sup>41</sup>	3,06 minutos <sup>42</sup> ; 390
77 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P2</b> <sup>41</sup>	2,95 minutos <sup>6</sup> ; 376
78 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P2</b> <sup>41</sup>	2,96 minutos <sup>6</sup> ; 356
79 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P2, C6</b> <sup>41</sup>	2,91 minutos <sup>6</sup> ; 348
80 (referencia)		Ej. 1 y 2; <b>P2</b> <sup>41</sup>	2,81 minutos <sup>6</sup> ; 342

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Método de síntesis; Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique otra cosa)
81		Ej. 12; <b>C33</b> <sup>43</sup>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,31(d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (dd a, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,4-0,6 (m, 4H).

1. En este caso, la reacción con la cloropiridina se realizó usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y *tert*-butóxido potásico en tolueno a temperatura elevada.
- 5 2. El compuesto **C11** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, en las condiciones descritas para la síntesis de **C12** en el Ejemplo 5, para proporcionar 1-etil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.
3. El compuesto **C18** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, en las condiciones descritas para la síntesis de **C19** en el Ejemplo 6, para proporcionar 5-etil-6-(4-hidroxifenil)-1-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.
- 10 4. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm. Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0,5 minutos, B al 5 %; 0,5 a 3,4 minutos, lineal de B del 5 % al 100 %. Caudal: 0,8 ml/minuto.
5. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0,5 minutos, B al 25 %; 0,5 a 3,5 minutos, lineal de B del 25 % al 100 %. Caudal: 0,8 ml/minuto.
- 15 6. Idénticas al pie de nota 5, excepto que el gradiente usado fue: 0 a 0,6 minutos, lineal de B del 1 % al 5 %; 0,6 a 4,0 minutos, lineal de B del 5 % al 100 %.
7. La 2-cloropiridina requerida se preparó a través de la reacción de 2-cloro-3-yodopiridina con una sal de la azetidina apropiada, usando acetato de paladio (II), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP) y carbonato de cesio en tolueno a temperatura elevada.
- 20 8. La reacción de 2-cloropiridin-3-ol con bromociclopropano, en presencia de carbonato de cesio en *N,N*-dimetilacetamida a 150 °C, proporcionó 2-cloro-3-(ciclopropilo)piridina.
9. La reacción de 2-cloro-5-fluoropiridin-4-ol con yodometano y carbonato de plata proporcionó 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina.
- 25 10. La reacción entre fenol **C5** y la cloropiridina se efectuó a través de reacción con yoduro de cobre (I) y carbonato de cesio en piridina a 120 °C.
11. La desprotección se realizó de acuerdo con el Ejemplo 5.
12. La reacción de 2-cloropiridin-3-carboxilato de etilo con yoduro de metilmagnesio produjo 2-(2-cloropiridin-3-il)propan-2-ol.
- 30 13. La reducción de olefinas se efectuó mediante hidrogenación usando paladio sobre carbono y *N,N*-diisopropiletilamina en metanol.
14. En este caso, la reacción con la cloropiridina se realizó usando 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) en lugar de *di-tert*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano.
- 35 15. 1-(2-Cloropiridin-3-il)etanona se convirtió en 2-cloro-3-(1,1-difluoroetoxi)piridina usando el método de D.B. Home et al., *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 5452-5455. Tras la desprotección, también se escindió el grupo difluoroetoxi.
16. En este caso, se usó fluoruro de cesio en lugar de carbonato de cesio en la reacción de la cloropiridina con fenol **C49**.
17. El compuesto **C3** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, en las condiciones descritas para la preparación de **C4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.
- 40 18. En este caso, la desprotección se realizó en ácido trifluoroacético a 100 °C.
19. El producto racémico se separó en sus atropenantiómeros a través de cromatografía líquida de alta resolución (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak Ad-H, 5 μ; Gradiente: etanol en heptano). Este ejemplo fue el atropenantiómero que eluyó en primer lugar y exhibió una rotación positiva (+).

20. El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-yodopiridina para proporcionar 5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona; la posterior reacción de Suzuki con ácido ciclopropilborónico proporcionó 5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona. La desprotección en este caso se realizó con ácido trifluoroacético en lugar de ácido clorhídrico.
21. La 2-cloro-3-(oxetan-3-il)piridina requerida se preparó a partir de ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico usando el método indicado por M. a. J. Duncton et al., Org. Lett. 2008, 10, 3259-3262.
22. 2-Cloro-3-(difluorometoxi)-4-metilpiridina se preparó a partir de 2-cloro-4-metilpiridin-3-ol usando las condiciones indicadas por L.F. Frey et al., Tetrahedron 2003, 59, 6363-6373.
23. El producto racémico se separó en sus componentes atropenantiómeros usando separación quiral. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiralpak Ad-H, 20 x 250 mm; Fase móvil A: Heptano; Fase móvil B: Etanol; Gradiente: B del 5,0 % al 95 %, lineal durante 12 minutos; Caudal: 28 ml/minuto. El atropenantiómero que eluyó en primer lugar, que exhibió una rotación positiva (+), se designó como Ejemplo 55; el que eluyó en segundo lugar, que dio una rotación negativa (-), se designó como Ejemplo 54.
24. El 2-[1-(3,4-dimetoxibencil)-3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-5-hidroxibenzonitrilo requerido se preparó a través de la reacción de **C26** con 5-hidroxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, mediado por cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) y fosfato potásico.
25. 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: B del 5,0 % al 95 %, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.
26. La reacción de **C49** con 2-cloropiridin-3-carboxilato de metilo proporcionó 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo; el grupo éster se convirtió en una amida a través de sujeción a hidróxido de amonio en metanol a temperatura elevada, para proporcionar 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxamida.
27. Se desprotegió 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo (véase pie de nota 26) para proporcionar este ejemplo.
28. Se convirtió 2,4-dicloro-3-metilpiridina en 2-cloro-4-metoxi-3-metilpiridina a través de la reacción con hidruro sódico/metanol.
29. En este caso, la desprotección se realizó con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.
30. La 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina requerida se preparó a través de la reacción de 2-cloro-3-yodo-4-metilpiridina con difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo y yoduro de cobre (I) en N,N-dimetilformamida a 90 °C.
31. La reacción de 2-cloro-4-metoxipiridin-3-carbaldehído con trifluoruro de (dietilamino)azufre proporcionó 2-cloro-3-(difluorometil)-4-metoxipiridina.
32. La reacción de 2,4-dicloro-3-yodopiridina con metóxido sódico en metanol proporcionó 2-cloro-3-yodo-4-metoxipiridina; este material se convirtió en 2-cloro-4-metoxi-3-(trifluorometil)piridina como se describe en el pie de nota 30.
33. La desprotección final se llevó a cabo usando cloruro de hidrógeno en metanol, a temperatura ambiente.
34. La desprotección se realizó usando el método descrito en los Ejemplos 16 y 17.
35. La separación de atropenantiómeros se realizó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak As-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 de dióxido de carbono / metanol). El atropenantiómero que eluyó en primer lugar exhibió una rotación positiva (+) y se designó como Ejemplo 66. El atropenantiómero que eluyó en segundo lugar mostró una rotación negativa (-) y se designó como Ejemplo 65.
36. En este caso, los datos de espectrometría de masas se obtuvieron en el racemato, antes de la separación de los atropenantiómeros.
37. El compuesto **C37** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, usando el método descrito para la preparación de **C4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.
38. Las condiciones para la reacción del fenol con la cloropiridina fueron similares a las usadas para la síntesis de **C7** en los Ejemplos 1 y 2.
39. Después de la reacción de acoplamiento, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró *al vacio*; este material se desprotegió con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano.
40. La purificación se efectuó a través de una cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 30 % al 50 %.
41. La purificación se realizó a través de una cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa usando un gradiente apropiado en uno de los siguientes sistemas: a) Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; b) Columna: Phenomenex Gemini, 10 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; c) Columna: Phenomenex Gemini, 8 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; d) Columna: YMS C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.
42. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875 % en acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0,5 minutos, B al 10 %; 0,5 a 4,0 minutos, lineal de B del 10 % al 100 %. Caudal: 0,8 ml/minuto.
43. El compuesto **C33** se hizo reaccionar con 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-

2,4(1H,3H)-diona, usando el método descrito para el Ejemplo 12, para producir el Ejemplo 81. El intermedio, 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona, se preparó a partir de 1-ciclopropil urea disponible en el mercado, siguiendo los métodos descritos para la preparación de C10 y C34.

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

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

Los ensayos de unión a D1 se realizaron utilizando líneas celulares humanas que expresaban en exceso 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 descubrió que el valor de  $K_d$  para [<sup>3</sup>H]-SCH23390 era 1,3 nM. A partir de los estudios de la curva de concentración tisular, se determinó que la cantidad óptima de tejido era de 1,75 mg/ml por placa de 96 pocillos utilizando 0,5 nM de [<sup>3</sup>H]-SCH23390. Estas concentraciones de ligandos y tejidos se utilizaron en estudios de evolución temporal para determinar la linealidad y las condiciones de equilibrio para la unión. La unión estaba 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 homogeneizando la cantidad especificada de tejido para cada especie en Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 ° C) que contiene MgCl<sub>2</sub> 2,0 mM utilizando un Polytron y centrifugando en una centrifuga a 40.000 x g durante 10 minutos. El aglomerado se resuspendió en tampón de ensayo [Tris 50 mM (pH 7,4 a TA) que contenía MgSO<sub>4</sub> 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 ensayo (2,5 µl) y [<sup>3</sup>H]-SCH23390 0,5 nM (50 µl) en un volumen final de 250 µl. La unión no específica se determinó mediante la unión de radioligandos en presencia de una concentración de saturación de (+)-butaclamol (10 µM), un antagonista de D1. Después de un periodo de incubación de 30 horas a 37 ° C, las muestras de ensayo se filtraron rápidamente a través de placas de filtro recubiertas con Unifilter-96 GF/B PEI y se enjuagaron con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 ° C). Se determinaron los niveles de [<sup>3</sup>H]-SCH23390 unido a membrana mediante el recuento por centelleo en medio líquido de las placas de filtro en Ecolume. El valor de la  $IC_{50}$  (concentración en 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. Se calcularon los valores de  $K_i$ , de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff:

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

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

#### **Ejemplo BB: Ensayo y datos de D1 AMPc HTRF**

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

#### *Materiales y métodos*

**Materiales:** Se obtuvo el kit cAMP Dynamic de Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Se utilizó Multidrop Combi (Thermo Scientific) para las adiciones de ensayo. Se usó un lector EnVision (PerkinElmer) para leer HTRF.

**Cultivo celular:** Una línea celular estable HEK293T/hD1 n.º 1 se construyó internamente (Pfizer Ann Arbor). Las células se hicieron crecer como células adherentes en matrices T<sub>500</sub> en DMEM con una alta concentración en glucosa (Invitrogen 11995-065), 10 % de suero bovino fetal dializado (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1x Pen/Estrep (Invitrogen 15070-063) y 500 µg/ml de genenticina (Invitrogen 10131-035) a 37 ° C y CO<sub>2</sub> al 5 %. A las 72 o 96 horas después del crecimiento, las células se enjuagaron con DPBS y se añadió tripsina-EDTA al 0,25 % para desalojar a las células. Luego se añadieron los medios y las células se centrifugaron y los medios se eliminaron. Los aglomerados celulares se resuspendieron en medio de congelación de cultivo celular (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 uso futuro en el ensayo D1 HTRF.

5 *Procedimiento de ensayo AMPc D1 HTRF:* Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se resuspendieron en 50 ml de medio caliente y se dejaron reposar durante 5 minutos antes de la centrifugación (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se eliminó y el aglomerado celular se resuspendió en PBS/0,5 µM IBMX generando 2e5 células/ml. Utilizando un Combi Multidrop, se agregaron 5 µl de células/pocillo a la placa de ensayo (Greiner 784085), que ya contenía 5 µl de un compuesto de ensayo. Se incluyeron también los controles de los compuestos [dopamina 5 µM (final) y DMSO al 0,5 % (final)] en cada placa para el análisis de datos. Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Las soluciones de trabajo de AMPc-D2 y 10 criptato anti-AMPc se prepararon de acuerdo con las instrucciones de Cisbio. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 ml de solución de trabajo de AMPc-D2 a la placa de ensayo que contenía el compuesto de ensayo y las células. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 µl de soluciones de trabajo criptato-anti-AMPc a la placa de ensayo que contiene el compuesto de ensayo, las células y AMPc-D2. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a 15 temperatura ambiente. La placa de ensayo se leyó en un lector de placas EnVision utilizando los ajustes recomendados por Cisbio. Se generó una curva patrón de AMPc utilizando la solución madre de AMPc proporcionada en el kit de Cisbio.

20 *Análisis de datos:* El análisis de los datos se realizó mediante un programa informático. Los efectos porcentuales se calcularon a partir de los controles de los compuestos. Se determinó la relación de la CE<sub>50</sub> utilizando los datos de relación sin procesar del lector EnVision. La curva patrón del AMPc se utilizó en un programa de análisis para determinar las concentraciones de AMPc a partir de los datos de relación sin procesar. Se determinó la CE<sub>50</sub> del AMPc utilizando los datos calculados de AMPc.

25 Tabla 2. Datos biológicos y nombre del compuesto para los Ejemplos 1-81 (compuestos de la invención y compuestos de referencia).

Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
1	15,3	(+)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
2	3,11	(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
3	40,6 <sup>a</sup>	(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
4	118 <sup>a</sup>	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
5	58,0 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1-etil-5-metilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
6	33,1 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
7	8,54	(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
8	21,0	(+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
9	120 <sup>a</sup>	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
10	82,3 <sup>a</sup>	(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona
11	10,9 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona

(continuación)

Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
12	55,1	6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
13	6,91	(-)-6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
14	17,5	(-)-6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
15	54,7	(+)-6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
16(ref.)	44,3	(+)-5-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-ona
17(ref.)	59,1	(-)-5-(4[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-ona
18	35,7	6-{4-[[3-cloropiridin-2-il]sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
19	12,9 <sup>a</sup>	1,5-dimetil-6-(7-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1 <i>H</i> -indol-4-il)pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
20	52,7	6-{4-[[3-etilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
21	314,2 <sup>a</sup>	6-{4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]fenil}-1-etil-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
22	82,7 <sup>a</sup>	6-{4-[[3-cloropiridin-2-il]oxi]fenil}-5-etil-1-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
23	45,9 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-3-metilfenoxi]-4-metilpiridina-3-carbonitrilo
24	92,1 <sup>a</sup>	6-{4-[[5-cloro-3-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
25	38,5 <sup>a</sup>	6-{4-[[3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
26	117 <sup>a</sup>	6-(4-[[5-cloro-3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
27	36,2 <sup>a</sup>	6-{4-[[3-fluoro-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona

(continuación)

Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
28	88,9 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
29	489	6-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
30	156 <sup>b</sup>	1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
31	3,61	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
32	650 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
33	224 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(ciclopropiloxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
34	120 <sup>a</sup>	6-{4-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
35	246 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(azetidín-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
36	826 <sup>a</sup>	6-(4-{[3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
37	8,42 <sup>a</sup>	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
38	31,1 <sup>a</sup>	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(propan-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
39	15,0 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
40	82,7 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
41(ref.)	5,41 <sup>a</sup>	5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-ona
42	187 <sup>a</sup>	6-{4-[(4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
43(ref.)	9,65	5-{4-[(3-bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-ona
44	87,3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona

(continuación)

Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
45	18,6	(+)- 6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
46(ref.)	7,66 <sup>a</sup>	5-{4-[[3-(ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
47	82,3	6-(4-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-5-etil-1-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
48(ref.)	0,571	5-{4-[[3-(yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
49(ref.)	288	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[3-(oxetan-3-il)piridin-2-il]oxi]fenil)piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
50	10,1	6-(4-[[3-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
51(ref.)	94,9	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
52	63,1 <sup>a</sup>	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
53	109 <sup>a</sup>	6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
54	9,33	(-)-6-(4-[[3-(cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
55	24,2	(+)-6-(4-[[3-(cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
56	428 <sup>a</sup>	5-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)benzonnitrilo
57(ref.)	30,5 <sup>a</sup>	5-{4-[[3-(cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]-4,6-dimetilpiridazin-3(2 <i>H</i> )-ona
58(ref.)	86,2	5-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
59(ref.)	1220 <sup>a</sup>	2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi] piridina-3-carboxamida, sal de clorhidrato
60(ref.)	767 <sup>s</sup>	2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]piridina-3-carboxilato de metilo
61(ref.)	23,8	5-{4-[[4-metoxi-3-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona

(continuación)

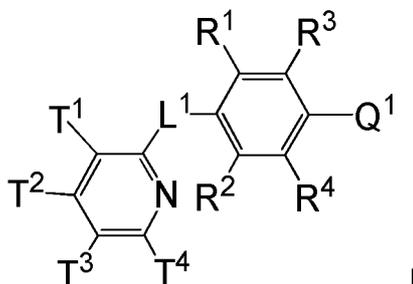
Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
<b>62</b> (ref.)	12,1	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>63</b> (ref.)	13,4	5-(4-[[3-(difluorometil)-4-metoxipiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>64</b> (ref.)	4,17	5-(4-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>65</b> (ref.)	34,4	(-)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>66</b> (ref.)	26,9	(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>67</b> (ref.)	345 <sup>a</sup>	4,6-dimetil-5-{4-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}piridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>68</b>	16,9	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfanil]fenil)pirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
<b>69</b>	38,3	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
<b>70</b> (ref.)	138 <sup>a</sup>	5-{4-[[5-fluoro-3-metilpiridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3 (2 <i>H</i> )-ona
<b>71</b> (ref.)	216 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>72</b> (ref.)	227 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>73</b> (ref.)	43,4 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>74</b> (ref.)	381 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>75</b> (ref.)	87,0 <sup>s</sup>	6-(4-[[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>76</b> (ref.)	354 <sup>a</sup>	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>77</b> (ref.)	337 <sup>a</sup>	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)pirimidin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>78</b> (ref.)	32,3 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>79</b> (ref.)	109 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2 (1 <i>H</i> )-ona
<b>80</b> (ref.)	349 <sup>a</sup>	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2 (1 <i>H</i> )-ona

(continuación)

Número de ejemplo	Unión al receptor D1 humano, K, (nM); Media geométrica de 2 a 5 determinaciones (a menos que se indique lo contrario)	Nombre del Compuesto
81	58 <sup>a</sup>	1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-diona
a. El valor representa una sola determinación.		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -SF<sub>5</sub>, -OH, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)-OR<sup>c</sup>, -C(=O)-R<sup>d</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y alcoxi C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>); y en donde cada uno del cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup> y T<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, oxo, -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>), alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>);

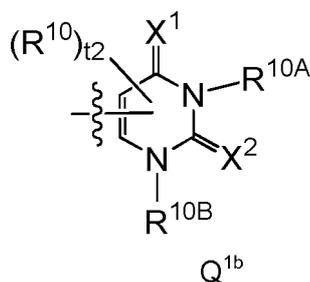
15 L<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

20 cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y ciclopropilmetilo;

25 o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, oxo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>) y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

30 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>-alquil C<sub>1-2</sub>-o cicloalquilo C<sub>3-4</sub>;

Q<sup>1</sup> es Q<sup>1b</sup>:



35 con la condición de que un átomo de carbono del anillo del anillo Q<sup>1</sup> se une al anillo de benceno de Fórmula I;

cada uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es independientemente O o S;

40 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CN, oxo, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)H, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>;

45 o R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado, un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros condensado o un anillo de benceno condensado, en donde cada uno de los anillos condensados está

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, y en donde el anillo heterocicloalquilo condensado o el anillo cicloalquilo condensado además están opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 oxo;

5 R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>6</sup> es H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

10 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> 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 entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

20 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

25 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SF<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>,

30 (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)(C(=O)R<sup>8</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup> y -OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>), ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>10A</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OH, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OS(=O)<sub>2</sub>H, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-OC(=O)-R<sup>15</sup>, -C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>),

40 R<sup>10B</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alqueno C<sub>3-6</sub>, alquino C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup> y -C(=O)-OR<sup>8</sup>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-4-</sub> y (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-4-</sub>, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -S-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>), ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OC(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

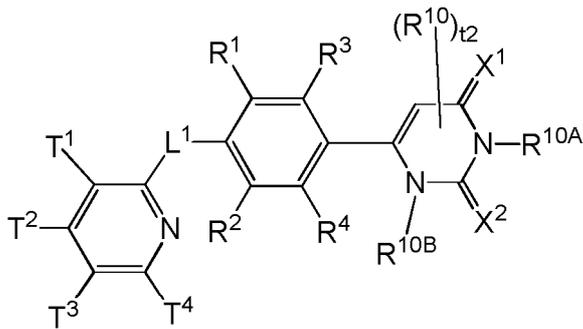
45 cada R<sup>14</sup> es independientemente H o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-14</sub>)-alquil C<sub>1-10-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 14 miembros)-alquil C<sub>1-10-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-10-</sub>, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-10-</sub>, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquilo C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

50 R<sup>15</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-20</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, alqueno C<sub>2-20</sub>, alquino C<sub>2-20</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquil C<sub>3-14</sub>)-alquil C<sub>1-20-</sub>, (heterocicloalquil de 4 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-20-</sub>, (aril C<sub>6-10</sub>)-alquil C<sub>1-20-</sub>, (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquil C<sub>1-20-</sub>, en donde cada una de las selecciones del grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -

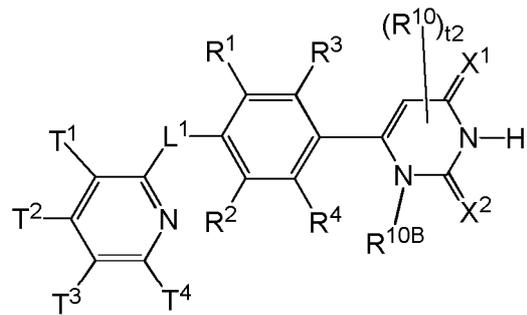
NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -OR<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, [(aril C<sub>6-10</sub>)-alquiloxi C<sub>1-4</sub>- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C<sub>1-4</sub>], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y t<sub>2</sub> es 0 o 1.

5

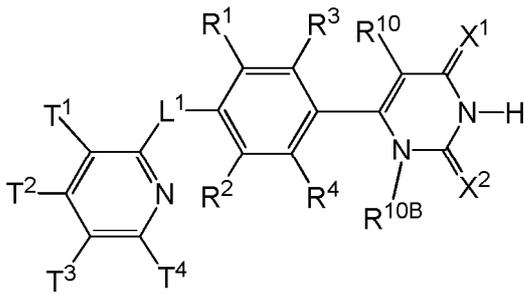
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4 o IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9 o IB-10:



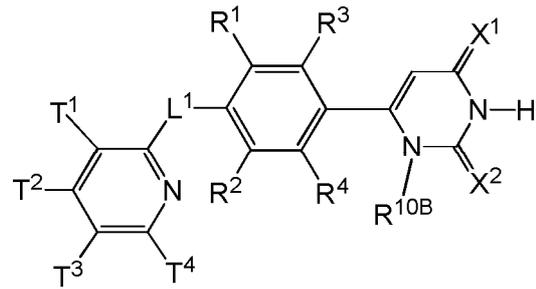
IB-1



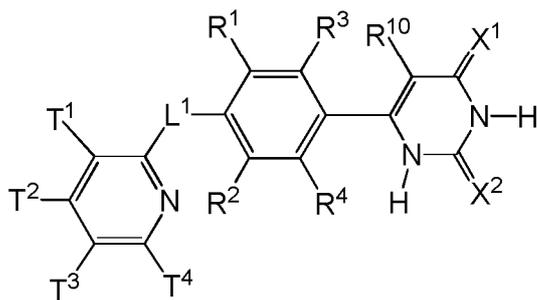
IB-2



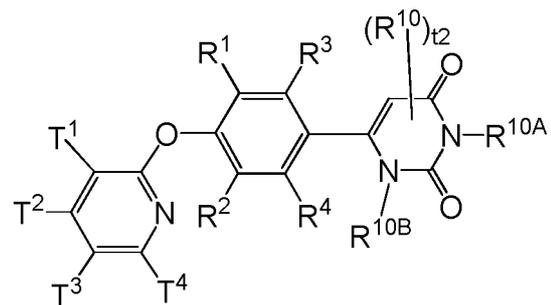
IB-3



IB-4

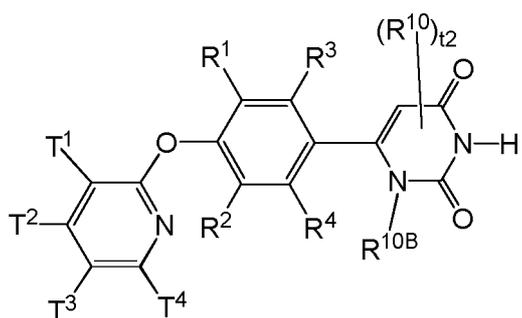


IB-5

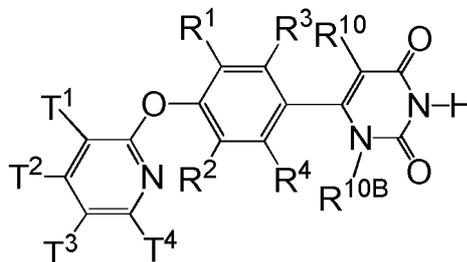


IB-6

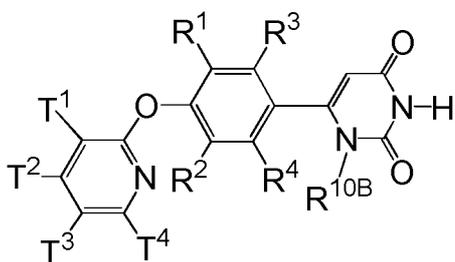
10



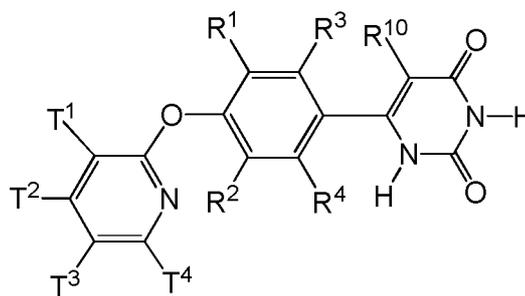
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5

$R^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ; y en donde cada uno del cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de  $R^{10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R^{10A}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxialquilo  $C_{1-3}$ , alquenoilo  $C_{2-4}$ ,  $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(R^{14})_2-OH$ ,  $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$ ,  $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-C(R^{14})_2-OR^{15}$  y  $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$ ; y

10

15

20

$R^{10B}$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^{10B}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ; y en donde cada uno del cicloalquilo  $C_{3-4}$ , ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo de  $R^{10B}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ .

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{10B}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y ciclopropilo.

25

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{10B}$  es independientemente metilo o etilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente 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  $C_{3-6}$ ,  $-C(=O)-(\text{alquilo } C_{1-4})$  y  $C(=O)-O-(\text{alquilo } C_{1-4})$ , en donde cada uno de alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno,  $-OH$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ .

30

35

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente H, metilo o halógeno.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, en donde cada uno del alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y en donde el cicloalquilo C<sub>3-4</sub> de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halógeno, -OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H; y R<sup>4</sup> es H, halógeno o metilo, en donde el metilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es metilo.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, en donde cada uno de alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y en donde el cicloalquilo C<sub>3-4</sub> de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> y T<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y halocicloalquilo C<sub>3-4</sub>.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde T<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>, metoxi y haloalcoxi C<sub>1</sub>; y T<sup>4</sup> es H.
15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-[(3-(trifluorometil) piridin-2-il)oxi]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno que se selecciona entre esquizofrenia, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), impulsividad, juego compulsivo, comer en exceso, trastorno del espectro autista, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia, síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno de estrés posttraumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, abuso de sustancias y drogodependencia, recaída del abuso de drogas, síndrome de Tourette, discinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, inatención, 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.

- 5 22. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde el trastorno se selecciona entre esquizofrenia, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia y enfermedad de Parkinson.