

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 742 078**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2014 PCT/IB2014/064738**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15049616**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2014 E 14793620 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3052495**

---

(54) Título: **Piridonas bicíclicas novedosas como moduladores de gamma-secretasa**

(30) Prioridad:

**04.10.2013 US 201361886705 P**

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

**13.02.2020**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 742 078 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**

Piridonas bicíclicas novedosas como moduladores de gamma-secretasa

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piridinona bicíclicos útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y / o neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down.

**Antecedentes de la invención**

La demencia es el resultado de una amplia diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más habituales que causan demencia son la enfermedad de Alzheimer ("EA"), angiopatía amiloide cerebral (CM) y enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan y col., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; 10 Glenner y col., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). La EA afecta casi a la mitad de las personas de más 85 años de edad, el segmento de población de crecimiento más rápido en Estados Unidos. Como tal, se espera que la cantidad de pacientes con EA en los Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones para 2050.

Moduladores de gamma-secretasa, útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y / o neurológicos son conocidos en la técnica, por ejemplo, en el documento WO 2012/131539, WO 2013/171712, WO 2014/111457 y 15 WO 2014/045156. Sin embargo, serían deseables otros moduladores de γ-secretasa. La presente invención se relaciona así con un grupo de moduladores de γ-secretasa, Útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y / o neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down. (véase Ann. Rep. Med. Chem. 2007, Olsen y col., 42: 27-47).

**Sumario de la invención**

La presente invención está dirigida a moduladores de la γ-secretasa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se muestra en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención incluyen los Ejemplos 2, 4, 5, 53-56, 58, 60-63, 65, 67 y 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en el presente documento.

25 También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, y un vehículo, transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de γ-secretasa. La γ-secretasa desempeña un papel en 30 la producción de placas de proteína beta amiloide (Aβ) asociadas con la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una variedad de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos relacionados con la producción de Aβ.

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

**Descripción detallada de la invención****35 Definiciones y Ejemplificaciones**

Como se usa a lo largo de toda esta solicitud, incluidas las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos a continuación, a menos que se indique específicamente lo contrario. El plural y el singular deben tratarse como intercambiables, aparte de la indicación de número:

40 La expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la retirada de un hidrógeno) que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo y hexilo.

45 La expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la retirada de un hidrógeno) que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo y propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo).

50 La expresión "alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma Z pura (zusammen) o cualquier mezcla de los mismos.

La expresión "alquinilo ( $C_2-C_6$ )" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo grupos de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de un alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

- 5 El término "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I).

La expresión "haloalquilo ( $C_1-C_6$ )" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

10 La expresión "alcoxi ( $C_1-C_6$ )", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

15 La expresión "alcoxi ( $C_1-C_6$ )alquilo ( $C_1-C_6$ )", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ), como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) como se ha definido anteriormente.

20 La expresión "haloalcoxi ( $C_1-C_6$ )", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ), como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de un haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

La expresión "(alquilitio  $C_1-C_6$ )", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), como se ha definido anteriormente, añadido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquilitio ( $C_1-C_6$ ) incluyen, pero sin limitación, metiltiilo, etiltiilo, *terc*-butiltiilo y hexiltiilo.

25 La expresión "cicloalquilo ( $C_3-C_8$ )" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Un "(cicloalquilo  $C_3-C_8$ )" puede ser un anillo monocíclico, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede contener más de un anillo, tal como un bicicloalquilo ( $C_4-C_8$ ). La expresión "(bicicloalquilo  $C_4-C_8$ )" se refiere a un sistema bicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono. El bicicloalquilo puede estar condensado, tal como biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[2.2.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.2.0]heptano y biciclo[3.3.0]octano. El término "bicicloalquilo" también incluye sistemas de bicicloalquilo unidos por puentes, tal como, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[1.1.1]pentano.

35 La expresión "arilo ( $C_6-C_{10}$ )" se refiere a un sustituyente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que incluyen un anillo o dos anillos condensados. Ejemplos de tales sustituyentes arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El arilo ( $C_6-C_{10}$ ) también puede incluir sustituyentes fenilo y naftilo, que están opcionalmente condensados a un anillo cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) (por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo) o un anillo heterocicloalquilo (5 a 6 miembros) (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo y oxoisindolinilo) como se define en el presente documento, en el que un grupo que tiene tal grupo arilo condensado como un sustituyente está unido a un átomo de carbono del arilo.

40 La expresión "heterocicloalquilo (4 a 10 miembros)" se refiere a un sustituyente obtenido retirando un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 4 a 10 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de un heterocicloalquilo (4 a 10 miembros) incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dihidrofuranilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiopenilo y tetrahidrotiopenilo. Como alternativa, un heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente puede comprender 2 anillo condensados juntos (incluyendo anillos condensados espiro, tales como, pero sin limitación un anillo azaespirooctano), en el que al menos un anillo contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo en el anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo.

55 Debe apreciarse que el "heterocicloalquilo (4 a 10 miembros)" puede opcionalmente condensarse a un arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o a un heteroarilo (5 a 14 miembros) como se define en el presente documento, para formar un sistema de anillo (7 a 22 miembros). Un grupo que tiene un grupo heterocicloalquilo condensado como sustituyente está unido a un

heteroátomo del grupo heterocicloalquilo cuando el heteroátomo es un nitrógeno o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Tal grupo heterocicloalquilo condensado puede estar opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente permisible, con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, el arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o heteroarilo (5 a 14 miembros) condensado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ) u oxo.

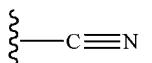
La expresión "heteroarilo (5 a 14 miembros)" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo en la que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 o 3 anillos condensados. Ejemplos de sustituyentes de heteroarilo incluyen pero sin limitación: sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo (también conocido como "tiofuranilo"), pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, tienopiridinilo y antranililo; y sustituyentes de anillo condensado de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo en el anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene una valencia apropiada o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo *N*-óxido de piridina.

Debe apreciarse que el "heteroarilo (5 a 14 miembros)" puede condensarse opcionalmente a un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) o a un grupo heterocicloalquilo (4 a 10 miembros), como se define en el presente documento para formar un sistema de anillo (6 a 22 miembros) (por ejemplo, tetrahidrotriazolopiridinilo, carbazolilo o dihidroxazinoindolilo). Un grupo que tiene un grupo heteroarilo condensado como sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo cuando el heteroátomo es nitrógeno. Cuando tal grupo heteroarilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, cada uno está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo cuando el heteroátomo es nitrógeno. El grupo cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) condensado o grupo heterocicloalquilo (4 a 10 miembros) puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) u oxo.

El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente de hidrógeno y puede representarse como -H.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto con otros términos, el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que portan un carbono al cual se unen uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "ciano" (también denominado como "nitrilo") significa -CN, que también puede representarse:



45 El término "oxo" se refiere a un resto =O.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente no hidrógeno está en lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustración, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un sustituyente flúor, y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique otra cosa).

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida de que haya alguno) pueden ser reemplazados por separado y/o juntos por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un

nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida de que haya alguno) pueden reemplazarse cada uno por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Como ejemplo adicional, cuando hay sustituyentes optionales que pueden estar presentes, por ejemplo, R<sup>11</sup> o R<sup>13</sup>, esos sustituyentes son los especificados en la presente especificación, y cuando no están presentes, el grupo al que podría unirse el sustituyente opcional (es decir, C o N) tendría el número requerido de hidrógenos unidos.

Esta memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de forma intercambiable.

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

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

Debe entenderse que las variables optionales cuando se muestran entre paréntesis (es decir, "(R<sup>13</sup>)<sub>0-3</sub>" con un intervalo numérico significa que la variable opcional está presente como un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3. La variable opcional "(R<sup>13</sup>)<sub>0-1</sub>" significa que la variable opcional está presente como un entero seleccionado entre 0 o 1.

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.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos formadores de anillo en ese anillo que son sustituibles.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos, cobayas, ratones, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

"Tratando" o "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, significan invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o condición a la que se aplica tal término o uno o más síntomas de tal trastorno o condición. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratando como "tratar" se define inmediatamente arriba. El término "tratando" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

"Isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define a continuación.

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, que pueden existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los racematos y mezclas de los mismos.

"Isómero geométrico" se refiere a los compuestos que pueden existir en las formas cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento las expresiones "Fórmula I", "Formula Ia", "Formula Ib", "Formula Ic", "Formula Id", "Formula Id'" y "Formula le" en lo sucesivo puede denominarse "compuesto o compuestos de la invención". Tales términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmulas I a le incluyendo los hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Formulas I a le, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede existir en formas no solvatadas y solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente

dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiométría será la norma. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clastratos u otros complejos. Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clastratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos de los compuestos de la presente invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Halebian (Agosto 1975).

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, existiendo así como dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de la invención y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales se pueden obtener por resolución, cromatografía quiral u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, o usando el reactivo o reactivo enantiomérico relevante en la síntesis.

Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención 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 posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene la intención de indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando están presentes en compuestos racémicos, se usan cuñas sólidas y de puntos para definir la estereoquímica relativa, en lugar de la estereoquímica absoluta. Los compuestos racémicos que poseen tal estereoquímica relativa indicada están marcados con (+/-). Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como estereoisómeros, que incluyen los isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden exhibir más de un tipo de isomería y consisten en mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). 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.

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.

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables, los cuales son idénticos a los enumerados en las Fórmulas I a le, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H; carbono, tales como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; cloro, tales como <sup>36</sup>Cl; flúor, tales como <sup>18</sup>F; yodo, tales como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I; nitrógeno, tales como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N; oxígeno, tales como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O; fósforo, tal como <sup>32</sup>P; y azufre, tal como <sup>35</sup>S. Algunos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, <sup>3</sup>H y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas adjuntos y/o en los Ejemplos y Preparaciones, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, acetona-d<sub>6</sub>, o DMSO-d<sub>6</sub>. Los compuestos de la presente invención, así como los compuestos exemplificados en los Ejemplos 1-174 descritos a continuación, incluyen versiones etiquetadas isotópicamente de estos compuestos, tales como, pero sin limitación, los isótopos deuterados y tritiados y todos los demás isótopos discutidos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también se

5 puede usar como auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usándose en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de la invención con un ácido cuyo anión, o con una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor.

10 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, pero no se limitan a, alifáticos, cicloalifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aralifáticos, heterocíclico, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

15 20 Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, entre otros, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato,  $\beta$ -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginate, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, tiocianato y undecanoato.

25 30 Asimismo, en los que los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

35 40 Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

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

45 50 También pueden existir ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o nula actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Prodrugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención 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).

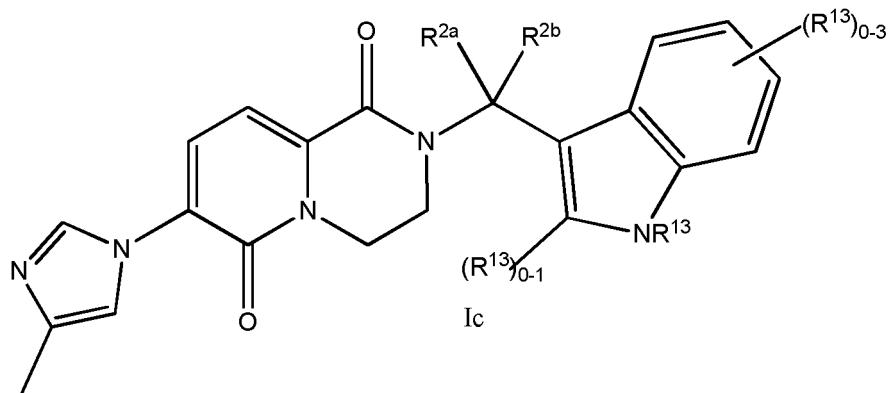
55 Un experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención también pueden prepararse con ciertos grupos protectores que son útiles para la purificación o el almacenamiento y pueden retirarse antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>a</sup> edición, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en

5 forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridos para tratar el progreso de la afección médica se determinan fácilmente por un experto en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares a las técnicas medicinales. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto que se administra, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

### Compuestos

Los compuestos de la invención son como se representan en la Fórmula Ic inmediatamente a continuación:



- 10 en la que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y cada R<sup>13</sup> se representan para representar los compuestos de acuerdo con los ejemplos 2, 4, 5, 53-56, 58, 60-63, 65, 67 y 69.

### Farmacología

15 La investigación de la enfermedad de Alzheimer (EA) indica que la enfermedad está asociada con la acumulación de placas en formas y tamaños variables en el cerebro. Las placas primarias asociadas con la EA están compuestas de proteína beta amiloide (A $\beta$ ). La A $\beta$  se produce cuando el precursor de la proteína amiloide (PPA) se somete a una proteólisis sucesiva por la  $\beta$ -secretasa y la  $\gamma$ -secretasa (Haas y col., "Trafficking and proteolytic processing of APP." Cold Spring Harbor Perspect. Med., 2011). La  $\gamma$ -secretasa es un gran complejo de cuatro proteínas integrales diferentes, uno de los cuales ha sido identificado como un componente catalítico que comprende un componente inusual embebido en la membrana (De Strooper, Bart y col., "Presenilins and  $\gamma$ -Secretase: Structure, Function, and Role in Alzheimer's Disease." Cold Spring Harbor Perspect. Med. 2012;2:a006304). Los componentes catalíticos, conocidos como presenilinas, fueron descubiertos por primera vez como sitios de mutaciones sin sentido responsables de la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana. Posteriormente se descubrió que las proteínas de membrana de paso múltiple codificadas eran los componentes catalíticos de las  $\gamma$ -secretasas, los complejos de aspartil proteasa embebidos en la membrana responsables de generar el extremo carboxilo de la proteína beta amiloide a partir del precursor de la proteína amiloide. (De Strooper, Bart y col.; 2012). En consecuencia, el direccionamiento de las proteínas  $\gamma$ -secretasa para el descubrimiento de fármacos se ha convertido en un foco principal de la investigación de la enfermedad de Alzheimer.

30 Se cree que los compuestos de la presente invención son moduladores de la  $\gamma$ -secretasa y se pueden usar para tratar afecciones o enfermedades del sistema nervioso central identificadas por tener una mayor actividad de la gamma secretasa, tales como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C; trastornos neurológicos (tales como la migraña; la epilepsia; la enfermedad de Alzheimer; la enfermedad de Parkinson; la lesión cerebral; el ictus; las enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia-isquemia cerebral); los trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, 35 demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, mioclonías, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad del VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y deterioro cognitivo leve); la discinesia tardía; los espasmos musculares y los trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluidos temblores; deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome del X frágil); los trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano del sueño, insomnio, 40 parasomnia, y privación del sueño) y los trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, agorafobia, y trastorno obsesivo-compulsivo); el trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); los trastornos del control de los impulsos (incluyendo juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); los trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, 45 depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, síndrome premenstrual (PMS), trastorno premenstrual disfórico (PDD), y depresión posparto); los trastornos psicomotrices; los trastornos psicóticos

(incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); la drogodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina y síndrome de abstinencia); los trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia, obesidad, trastornos por alimentación compulsiva y pagofagia); los trastornos de disfunción sexual; la incontinencia urinaria; los trastornos por daño neuronal (incluyendo lesión ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; acúfeno, deficiencia y pérdida de audición; y edema cerebral) y los trastornos psiquiátricos pediátricos (incluido el trastorno por déficit de atención, el trastorno de déficit de atención/trastorno hiperactivo, trastornos de la conducta, y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano.

- 5 10 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña; la epilepsia; la enfermedad de Alzheimer; la enfermedad de Parkinson; Niemann Pick tipo C; la lesión cerebral; el ictus; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tales como ansiedad; trastorno facticio; trastorno del control de los impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; drogodependencia; trastorno de la alimentación; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano.
- 15

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

- 20 20 La revisión del texto de la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. Los expertos en la materia reconocerán que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en el DSM-IV-TR, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

#### Formulaciones

- 25 25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o bien se puede utilizar la administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, dentro del músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

- 30 35 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído.

40 45 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, incluidos el tipo, edad, peso, el género y el estado clínico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis unitarias o divididas) es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no mayor que 4 veces). Se pueden usar normalmente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

- 50 55 Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo

con la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, canino, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa del desarrollo.

- 5 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

Para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente, los compuestos de la invención se pueden administrar como un compuesto por sí mismo. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas en aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor.

10 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición en dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

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

- 20 La administración oral de una forma de dosificación sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades concretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvos o gránulos. En otra realización, la forma farmacéutica oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes, o se pueden preparar con revestimientos entéricos.

25 En otra realización, la administración oral puede ser en una forma farmacéutica líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o agentes perfumantes.

30 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes y/o de suspensión.

35 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoporesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche, bien del tipo de depósito y membrana porosa o de la variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

40 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular u ótica puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones para administración ocular u ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmétilecelulosa, hidroxietilecelulosa o metilecelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por

ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoporesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente sacude o bombea o en forma de una presentación en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dichas formas farmacéuticas rectales pueden estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario.

También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como una formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto convencionales. Las formulaciones de fármacos se describen en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3<sup>a</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, solos o junto con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o enfermedades. El(s) compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar de forma simultánea, de forma paralela o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de su administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes vías de administración.

Las expresiones "administración paralela", "coadministración", "administración simultánea," y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto modulador de la  $\gamma$ -secretasa provisto por los compuestos de la invención 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 independientes o combinados en una única forma de dosificación. En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

- (i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigilo, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato velnacriño, memoquina, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON) e INM-176;
- (ii) amiloide  $\beta$  (o fragmentos del mismo), tales como  $A\beta_{1-15}$  conjugados con el panepíptope de unión HLA DR (PADRE), ACC001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Afitopo AD-01, CAD106, y V-950;

(iii) anticuerpos dirigidos contra el amiloide  $\beta$  (o fragmentos del mismos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y los desvelados en las publicaciones de patente internacional n.<sup>o</sup> WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.<sup>o</sup> US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las publicaciones de patente europea n.<sup>o</sup> EP0994728 y 1257584, y en la patente de Estados Unidos n.<sup>o</sup> 5.750.349;

(iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y formación de fibrillas de amiloide) tales como dimebon, davunetide, eprodisato, leuprolide, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapsos, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrinina, bisnorcinserina (también conocido como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSALD, FROBEN) y su R-enantiómero tarenfluribil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potasio, sulindac (CLINORIL), disulfuro de sulindaco, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradadora de la insulina (también conocida como insulisina), el extracto de gingko biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), esciloinositol (también conocidos como escilitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, Inhibidores de BACE tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de gamma secretasa tales como ELND-007; e inhibidores de RAGE (receptor de productos finales de la glucación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los desvelados en la patente de Estados Unidos n.<sup>o</sup> 7.285.293, incluyendo PTI-777;

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, tales como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (también conocida como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinil (PROVIGIL), adrafinil y armodafinil (NUVIGIL);

(vi) agentes bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (bloqueadores beta), como el carteolol, esmolol (BREVILOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORGARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);

(vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROOPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);

(viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína sódica (PHENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex sódico (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topirimato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato de sodio (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel, y primidona (MYSOLINE);

(ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, procorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tiroidazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN) y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(x) bloqueadores de los canales de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperidipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto primario nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamil (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadina;

(xi) inhibidores de catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN) y tropolona;

(xii) estimulantes del sistema nervioso central, como la atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del SNC, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de

anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexanfetamina (VYVANSE), y benzftamina (DIDREX);

(xiii) corticosteroides, como la prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato de sodio de prednisolona (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL) y succinato sódico de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) agonistas del receptor de dopamina, como la apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), espergolida de tergurida (PERMAX), piritebidil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;

(xv) antagonistas del receptor de dopamina, como la clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, risperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIUM), L-741742, L-745870, racloprida, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566, y metoclopramida (REGLAN);

(xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina como el buproprión, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también conocida como GBR-12909) y su éster decanoato DBL-583, y amineptina;

(xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), como el baclofeno (Lioresal, KEMSTRO), siclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;

(xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxfano, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, trans-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida (PF-3654746 y las desveladas en las Publicaciones de Patente de EE.UU. N.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; las Publicaciones de Patente Internacional N.º WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y la patente de EE.UU. N.º 7.115.600);

(xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido de proteína básica de mielina sintética), fumarato de dimetilo, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSHABRI);

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato mofetilo (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucil (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfafetoproteína, etanercept (ENBREL), y 4-(bencilog)-5-[(5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)metyl]-1H,1'H-2,2'-bipirrol (también conocido como PNU-156804);

(xxi) interferones, incluyendo interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) levodopa (o su éster metílico o etílico), en solitario o en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α-metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina);

(xxiii) antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como nemantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxano, dextrometorfano, dextrofano, traxoprodilo, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel y remacimida;

(xxiv) inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprendilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), desmetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolidia (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M1), tales como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE), itamelia, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), benzensulfonato de furtretonio, p-toluensulfonato de furtretonio, Mcn-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals), y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) medicamentos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliasa, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ona oxima, desmoteplaza, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampanel, isproniclina, bis(4-β-D-glucopirano-siloxibencil)-2-β-D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilarina B o DHB), formobactina, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arundico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (también conocida como

5 citidina 5'-difosfocolina), edaravone (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocido como SA-450 y Msc-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasmina, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamilmalic-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (Institutos Nacionales de la Salud), estibbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research), y zonampanel;

10 (xxvii) agonistas del receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropion, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (también conocido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (también conocido como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos Targacept), y RJR-2403;

15 (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como la atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSICION), bupropion (WELLBUTRIN), y radaxafina;

20 (xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo, pero sin limitación, (a) inhibidores de PDE1 (por ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y los desvelados en la Patente de Estados Unidos N.º 6.235.742), (b) inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonaladenina (EHNA), BAY 60-7550, y los descritos en la patente de EE. UU. N.º 6.174.884), (c) inhibidores de PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, parogrelil y pimobendan), (d) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, apremilast, ibudilast, roflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofimilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafil, mirodenafil, DA-8159, y los desvelados en las solicitudes de patente internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083 y WO2007/122466), (f) inhibidores de PDE7; (g) inhibidores de PDE8; (h) Inhibidores de PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los desvelados en las publicaciones de patente de EE. UU. N.º US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), (i) Inhibidores de PDE10, tales como 2-{4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi}metilquinolina (PF-2545920), y SCH-1518291, y (j) inhibidores de PDE11;

30 (xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato), cloroquina, sonqua, hidroxicloroquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINA);

35 (xxxi) inhibidores de la β-secretasa, tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, tartrato de (+)-fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (también conocido como LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (*N*<sup>2</sup>-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocida como E64d), y CA074Me;

40 (xxxii) inhibidores y moduladores de γ-secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-*N*-[2-etyl-1(S)-hidroximetil]butil]bencenosulfonamida;

45 (xxxiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), tales como espiperona, /evopindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, lecozotan;

(xxxiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT<sub>2c</sub>), tales como vabicaserina, y zicronapina;

50 (xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT<sub>4</sub>), tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT<sub>6</sub>), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metiotepina (también conocida como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), y PRX-07034 (Epix);

55 (xxxvii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnaciprano (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;

60 (xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFCF; ERSOFERMIN), neurotrafina-3 (NT-3), cardiotrafina-1, factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glía (FNDG), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN);

65 (xxxix) inhibidores del transportador 1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600, y ORG-

26041;

(xx) moduladores del receptor del glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, y *N*-(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida;

y similares.

- 5 La presente invención comprende además kits que son adecuadas para su uso para llevar a cabo los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un envase para la dosificación, en cantidad suficiente para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

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

- 10 Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la materia. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos habituales conocidos en la técnica [tales como los procedimientos desvelados en libros de referencia convencionales, tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, los que se indican más adelante.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan al presente documento por referencia.

- 20 25 Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción que se analizan seguidamente en el presente documento. Salvo que se indique otra cosa, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y purificación de los productos se consiguió por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico con una habilidad habitual.

#### Procedimientos experimentales y Ejemplos de trabajo

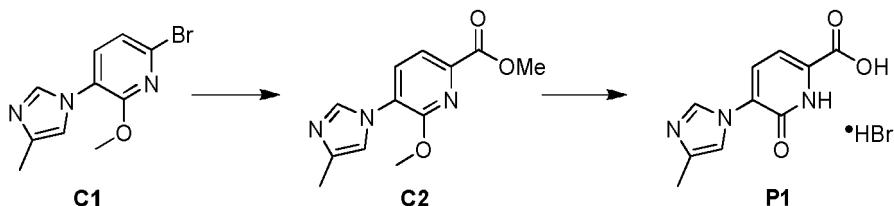
- 30 Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención.

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

#### Procedimientos generales

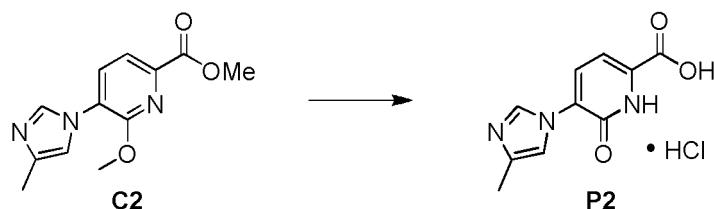
- 35 Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, que incluyen disolventes anhidros en los que sea apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). De forma general, los productos se secaron al vacío antes de iniciar reacciones posteriores o enviarse para ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se 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.

- 40 45 Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a elaboración en caso preciso. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolvente utilizadas para los eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar tiempos de retención o  $R_f$  apropiados.

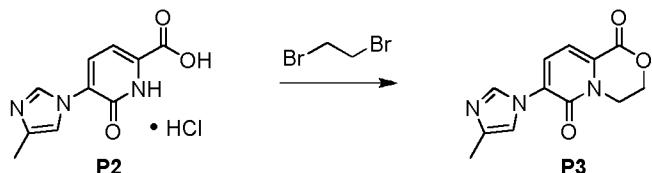
PreparacionesPreparación 1: Ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**)

**Etapa 1. Síntesis de 6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo (**C2**).** A una solución de la 6-bromo-2-metoxi-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridina conocida (**C1**, T. Kimura y col., U.S. Pat. Appl. Publ. 2009, documento US 20090062529 A1) (44.2 g, 165 mmol) en metanol (165 ml) se le añadieron trietilamina (46 ml, 330 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dichloropaladio (II), dichlorometano (6,7 g, 8,2 mmol). La mezcla se desgasificó varias veces con nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C en atmósfera de CO (0,14 kPa) en un aparato Parr. Después de 30 min, la presión bajó a (0,02 kPa); se añadió CO hasta que la presión permaneció constante durante un período de 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite. El lecho de Celite se lavó dos veces con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo (88 g) se disolvió en acetato de etilo (1 l) y agua (700 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 42,6 g, cuantitativo.

**Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**).** Una solución de 6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-2-carboxilato de metilo (**C2**) (3,82 g, 15,9 mmol) en ácido acético (30 ml) y ácido bromhídrico acuoso (48 %, 30 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió en un baño de hielo; el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua enfriada con hielo (30 ml). La recristalización en etanol (20 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 3,79 g, 12,6 mmol, 79 %. CLEM m/z 220,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,34 (s a, 3H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,58-9,60 (m, 1H), 12,6 (s a, 1H).

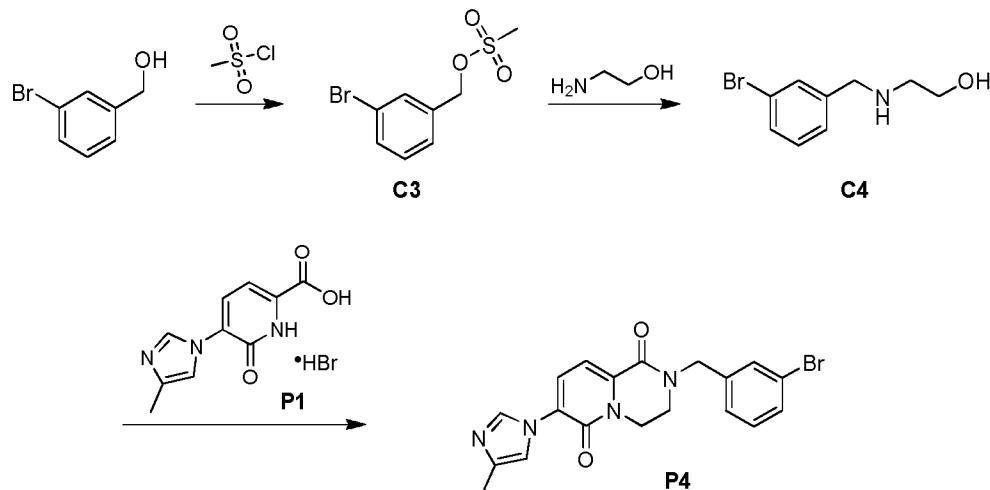
Preparación 2: Ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal de clorhidrato (**P2**)

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

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

El compuesto **P2** (65 g, 250 mmol), 1,2-dibromoetano (52,5 g, 280 mmol) y carbonato de cesio (124 g, 381 mmol) se combinaron en *N,N*-dimetilformamida (850 ml) y se calentaron a 90 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. Despues de la concentración del filtrado a presión reducida, el residuo se disolvió en dichlorometano (500 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 46,5 g, 190 mmol, 76 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=7,7 Hz, Δv<sub>AB</sub>=33,4 Hz, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 2,30 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Preparación 4: 2-(3-Bromobencil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P4**)

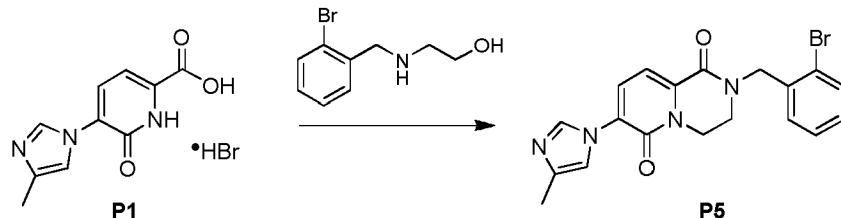


**Etapa 1. Síntesis de metanosulfonato de 3-bromobencilo (C3).** A una solución de alcohol 3-bromobencílico (3,00 g, 16,0 mmol) y trietilamina (2,91 ml, 20,9 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 4,3 g, 16 mmol, 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,99 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H).

- Etapa 2. Síntesis de 2-[(3-bromobencil)amino]etanol (C4).** Una solución de metanosulfonato de 3-bromobencilo (**C3**) (4,25 g, 16,0 mmol) y 2-aminoetanol (9,79 g, 160 mmol) en 2-propanol (30 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma. Rendimiento: 3,7 g, 16 mmol, 100 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,81 (dd, J = 5,5, 4,9 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 5,3, 5,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,49 (s a, 1H).

**Etapa 3. Síntesis de 2-(3-bromobencil)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P4**).** Una mezcla de ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**) (1,4 g, 4,7 mmol), 2-[3-bromobencil]aminoetanol (**C4**) (1,61 g, 7,00 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 6,08 g, 16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,30 g, 25,5 mmol) en diclorometano (70 ml) se agitó durante 20 h. La reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (proporción 1:3, 10 ml) y se filtró. El sólido recogido se lavó con acetato de etilo / éter de petróleo 1:3 adicional para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,7 g, 4,1 mmol, 87 %. CLEM m/z 414,9 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,15 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,41 (s a, 1H), 7,50 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H).

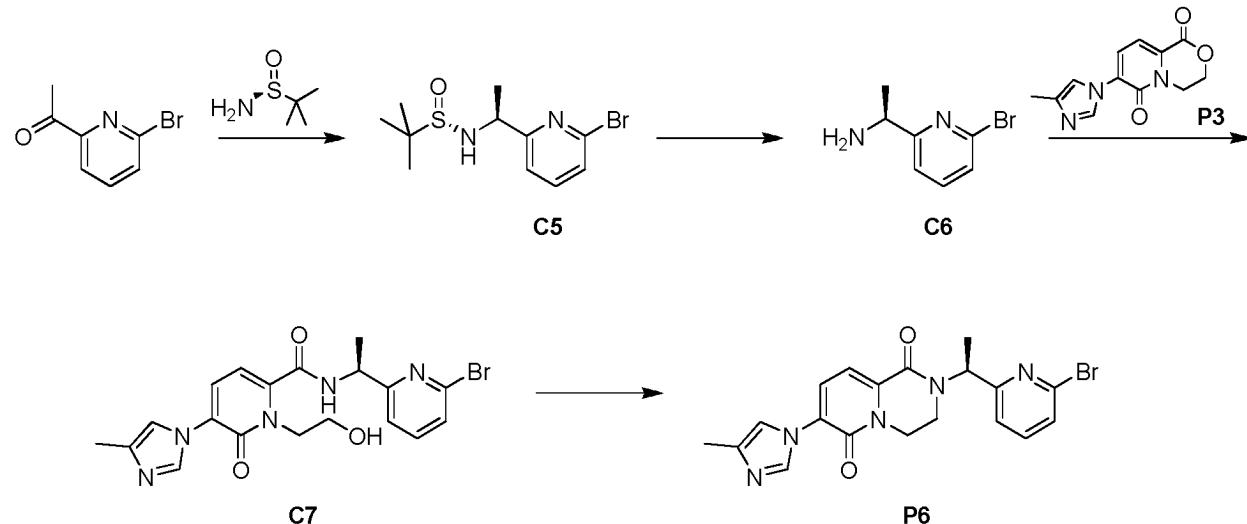
- ### Preparación 5: 2-(2-Bromobencil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (P5)



Se hizo reaccionar ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**) (1,5 g, 5,0 mmol) con 2-[(2-bromobencil)amino]etanol (véase R. Gosain y col., Tetrahedron 2001, 57, 1399-1410) (1,72 g, 7,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-(3-bromobencil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P4**) en la Preparación 4. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,63 g, 3,94 mmol, 79 %. CLEM *m/z* 414,9 (M+); RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,16 (s, 3H), 3,68-3,76 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,67 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (s a, 1H).

Preparación 6: 2-[(1S)-1-(6-Bromopiridin-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (P6)



Etapa 1: Síntesis de *N*-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-(S)-sulfonamida (**C5**). A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (25 g, 125 mmol) en THF (250 ml) se le añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (57 g, 250 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (30,3 g, 250 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluro durante una noche, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió a -30 °C (temperatura interna) y se añadió borohidruro sódico (9,5 g, 250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo / acetato de etilo (2:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 11 g, 29 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (app t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de (1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etanamina (**C6**). Una solución de *N*-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (**C5**) (15 g, 49 mmol) en cloruro de hidrógeno metanólico (150 ml, 4,0 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en agua y una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 8) y se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol = 95:5) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color dorado. Rendimiento: 5 g, 51 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (app t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de *N*-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**C7**). A una solución de (1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etanamina (**C6**) (5,4 g, 27 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio en tolueno (16,8 ml, 33,6 mmol, 2,0 M) a 0 °C. La reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió en una porción 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,6-diona (**P3**) (5,5 g, 22,4 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche y después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido se lavó con una mezcla de éter de petróleo / acetato de etilo (10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 6 g, 60 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (t ap., J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,5 Hz, 3H).

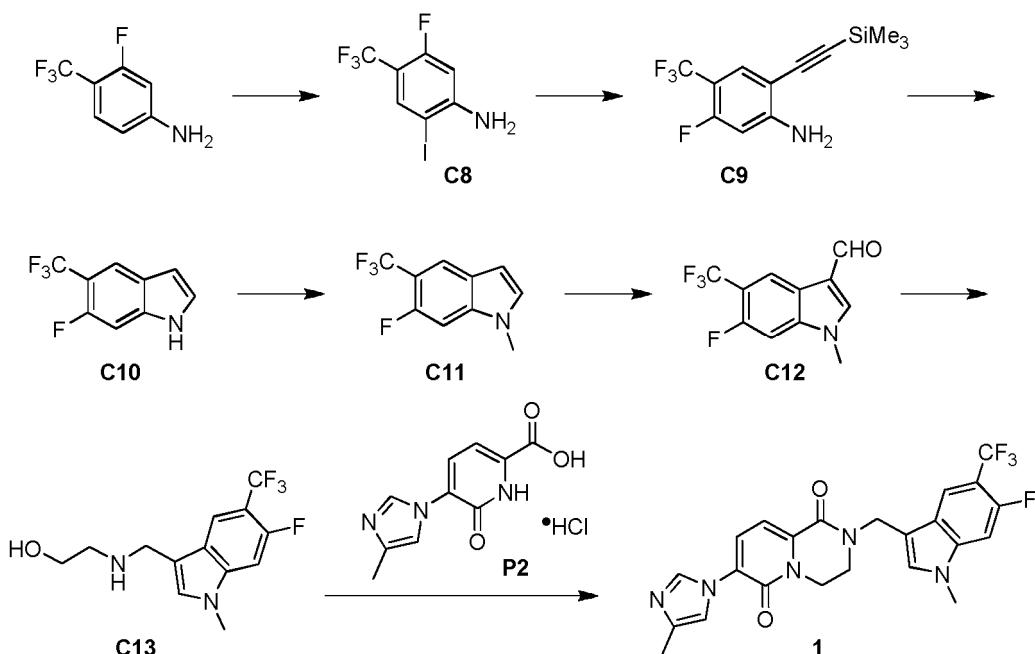
Etapa 4: Síntesis de 2-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P6**). A una suspensión de *N*-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**C7**) (6,0 g, 13,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> (8,8 g, 34 mmol) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 6,79 g, 33,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol = 95:5) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 3 g, 52 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 7,56

(t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,96 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

## Ejemplos

### Ejemplo de referencia 1

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



10 Etapa 1. Síntesis de 5-fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (C8). A una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (5,0 g, 28 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una solución de monocloruro de yodo (9,0 g, 56 mmol) en diclorometano (100 ml) lentamente a 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (200 ml), se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo (100 %) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 4,9 g, 58 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,92 (s a, 2H).

15 Etapa 2. Síntesis de 5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-[{(trimetilsilil)etinil]anilina(C9). A una mezcla de 5-fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (C8) (4,3 g, 14,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (220 mg, 0,3 mmol) y yoduro de cobre (I) (260 mg, 1,4 mmol) en trietilamina (21 ml) y tetrahidrofurano (21 ml) se le añadió en porciones etiniltrimetilsilano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo (100 %) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 3,3 g, 85 %. CGEM m/z 243 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H), 0,27 (s, 9H).

20 Etapa 3. Síntesis de 6-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (C10). Una mezcla de 5-fluoro-4-(trifluorometil)-2-[{(trimetilsilil)etinil]anilina (C9) (3,2 g, 11,6 mmol) y yoduro de cobre (I) (230 mg, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (24 ml) se agitó durante 20 h a 100 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado y los lavados se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 2 g, 84 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H).

25 Etapa 4. Síntesis de 6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (C11). A una solución de 6-fluoro-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (C10) (500 mg, 2,5 mmol) y carbonato potásico (700 mg, 4,9 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) se le añadió yodometano (700 mg, 4,9 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h, después de lo cual se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 443 mg, 83 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d,

J = 6,4 Hz, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de 6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C12**)**. A una solución de 6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (**C11**) (534 mg, 2,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (1,1 g, 7,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante

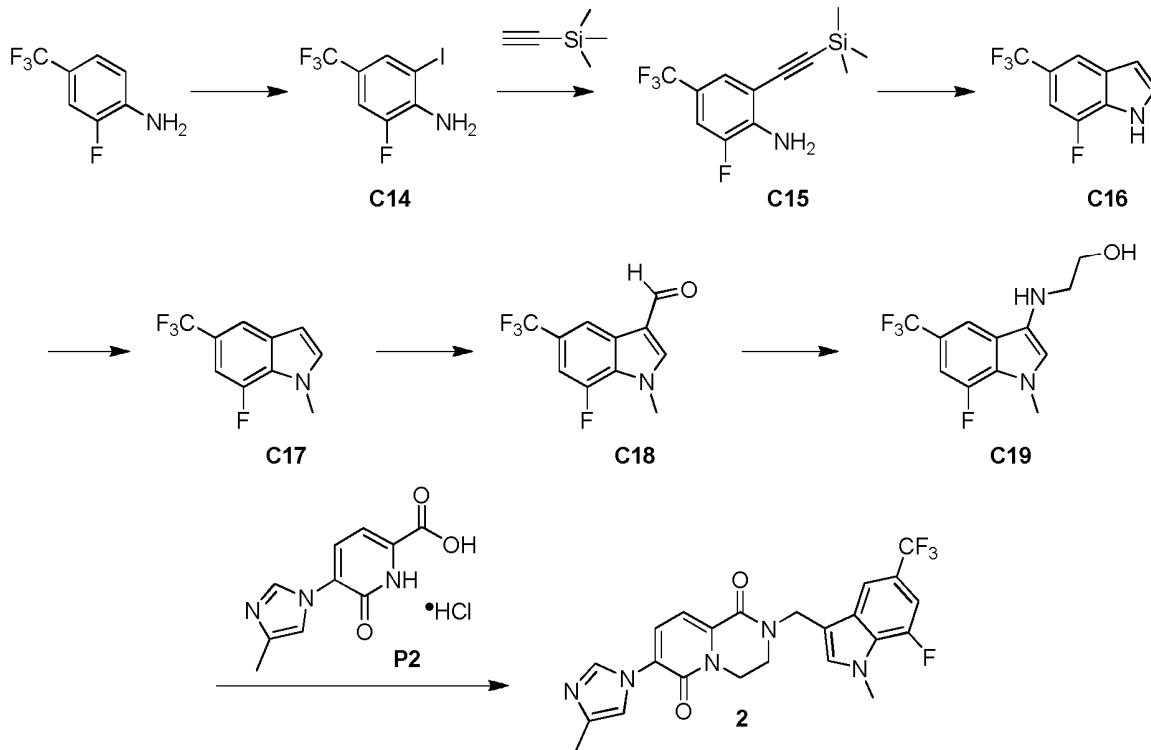
- 5 oxíderos de fosfato ( $1,1\text{ g}, 1,2\text{ mmol}$ ) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo ( $3 \times 50\text{ ml}$ ). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 630 mg. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,99 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,76 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 10,4\text{ Hz}$ , 1H), 3,89 (s, 3H).

**Etapa 6. Síntesis de 2-({[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}amino)etanol (**C13**)**. Una solución de 6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C12**) (627 mg, 2,5 mmol) y etanolamina (900 mg, 14,8 mmol) en etanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual se añadió en porciones borohidruro sódico (300 mg, 7,9 mmol). Tras la finalización de la reacción como se determinó mediante una cromatografía de capa fina (dclorometano / metanol = 10:1), la solución se diluyó con agua y se extrajo con dclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. Rendimiento: 410 mg, 56 % en dos etapas. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

**Etapa 7. Síntesis de 2-[[6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (1).** A una mezcla de 2-(([6-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil)amino)etanol (**C13**) (400 mg, 1,4 mmol) y ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal clorhidrato (**P2**) (352 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió *N,N*-diisopropil-etilamina (542 mg, 4,2 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 1,33 g, 3,5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. La solución se filtró y el filtrado se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 8 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se lavó con metanol para dar el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 150 mg, 23 %. CLEM m/z 474,0 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,18 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H).

## Ejemplo 2

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



**Etapa 1. Síntesis de 2-fluoro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (**C14**)**. A una solución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (5,1 g, 28,5 mmol) en metanol (25 ml) a 0 °C se le añadió lentamente una solución de monocloruro de yodo (6,95 g, 42,7 mmol) en diclorometano (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 5 % en n-hexanos) proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 6,5 g, 75 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H).

**Etapa 2. Síntesis de 2-fluoro-4-(trifluorometil)-6-[trimetilsilil]etinilanilina (**C15**)**. A una mezcla de 2-fluoro-6-yodo-4-(trifluorometil)anilina (**C14**) (2,3 g, 7,54 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (550 mg, 0,75 mmol) y yoduro de cobre (I) (143 mg, 0,75 mmol) en trietilamina (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió en porciones etiniltrimetilsilano (887 mg, 9,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado combinado y los lavados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 3 % en n-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 1,8 g, 81 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (s, 1H), 7,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,58 (s a, 2H), 0,29 (s, 9H).

**Etapa 3. Síntesis de 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol (**C16**)**. Una mezcla de 2-fluoro-4-(trifluorometil)-6-[trimetilsilil]etinilanilina (**C15**) (1,5 g, 5,45 mmol) y yoduro de cobre (I) (104 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 20 h a 100 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado y los lavados se diluyeron con agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en n-hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 830 mg, 75 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,17 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de 7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (**C17**)**. A una solución de 7-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-indol (**C16**) (830 mg, 4,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro sódico (328 mg, 8,2 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual se añadió yoduro de metilo (873 mg, 6,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 5 % en n-hexanos) dio el compuesto del título. Rendimiento: 800 mg, 90 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 6,57-6,58 (m, 1H), 4,04 (s, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de 7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C18**)**. A una solución de 7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (**C17**) (800 mg, 3,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (1,7 g, 11 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (20 % acetato de etilo en n-hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 700 mg, 78 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H).

**Etapa 6. Síntesis de 2-[7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]aminoetanol (**C19**)**. Una solución de 7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C18**) (500 mg, 2,04 mmol) y etanolamina (374 mg, 6,12 mmol) en metanol (5 ml) se calentó a refluo durante 2 h. Después, la solución se enfrió a -20 °C y se añadió borohidruro sódico (233 mg, 6,12 mmol). La reacción se agitó a -20 °C durante 30 min, después de los cuales se añadió agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 450 mg, 76 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,71 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J=5,2 Hz, 2H).

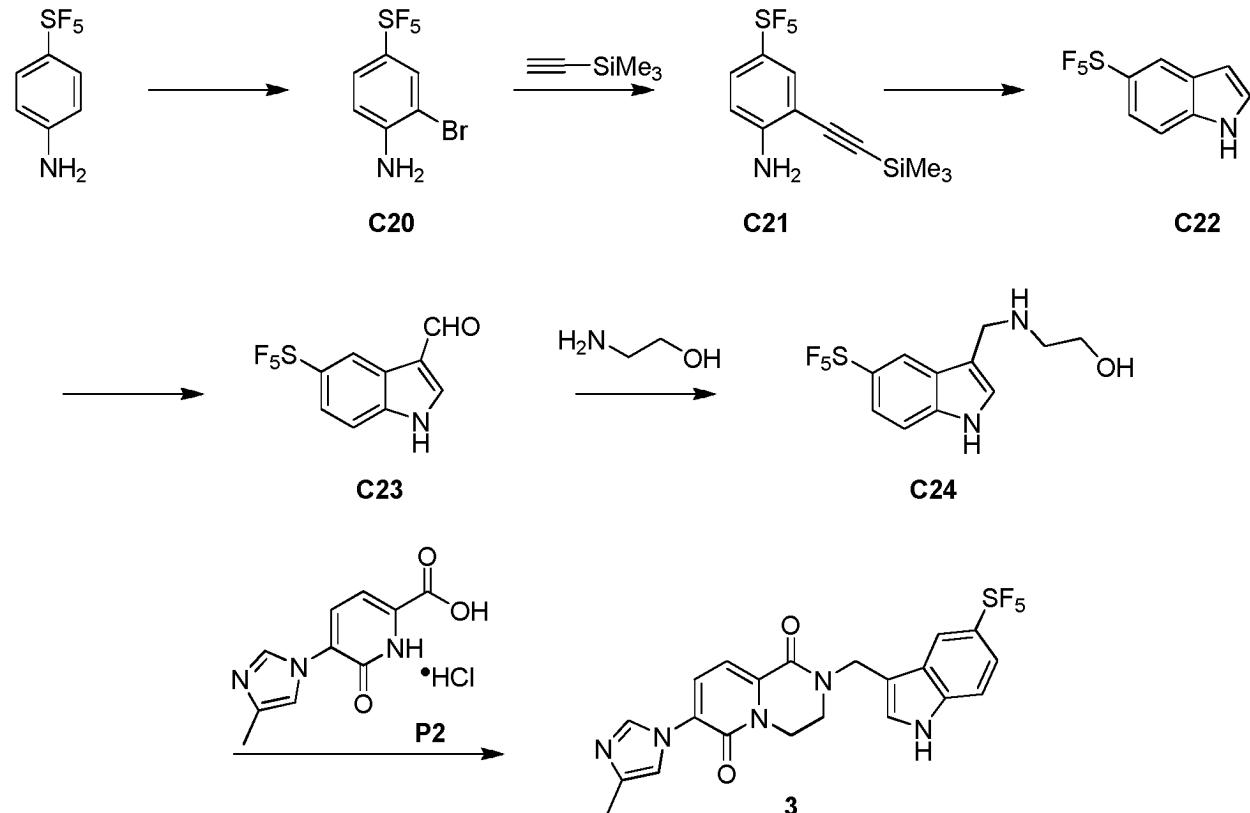
**Etapa 7. Síntesis de 2-[7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona (**2**)**. A una mezcla de 2-[7-fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]aminoetanol (**C19**) (450 mg, 1,55 mmol) y sal clorhidrato **P2** (397 mg, 1,55 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (1,8 g, 4,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg, 4 %. CLEM m/z 473,9 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d,

$J = 8,0$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,66 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

### Ejemplo de referencia 3

7-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-[5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)-1*H*-indol-3-il]metil]-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (3)

5



**Etapa 1:** Síntesis de 2-bromo-4-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)anilina (**C20**). A una solución de 4-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)anilina (4,56 g, 20,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (12,4 g, 24,9 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 5,96 g, 90 %. CGEM *m/z* 299 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (s a, 2H), 6,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H).

10

15

20

25

**Etapa 2:** Síntesis de 4-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)-2-[(trimetilsilil)etinil]anilina (**C21**). A una solución de 2-bromo-4-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)anilina (**C20**) (5,60 g, 18,8 mmol) y etiniltrimetsilano (8,02 ml, 56,3 mmol) en trietilamina (50 ml, desgasificada mediante rociado con nitrógeno durante 20 min) se le añadieron yoduro de cobre (I) (722 mg, 3,75 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,11 g, 0,94 mmol). La mezcla se desgasificó durante un adicional de 5 min mediante rociado con nitrógeno y después se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 5,31 g, 90 %. CGEM *m/z* 315 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,29 (s, 9H), 6,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 9,0, 2,3$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H).

10

15

20

25

**Etapa 3:** Síntesis de 5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)-1*H*-indol (**C22**). A una solución de 4-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfaniil)-2-[(trimetilsilil)etinil]anilina (**C21**) (4,51 g, 14,3 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió carbonato potásico (5,93 g, 42,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante (3,48 g, 14,3 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona

10

15

20

25

30

(NMP, 20 ml) y se añadió KOf-Bu (4,81 g, 42,9 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, después de lo cual se diluyó con agua (70 ml), ácido clorhídrico 1 M (5 ml) y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,73 g, 79 %. CGEM m/z 243 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,68 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H).

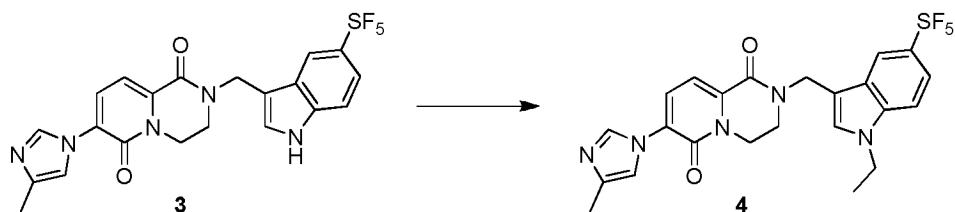
**Etapa 4: Síntesis de 5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C23**).** Se añadió oxicloruro de fósforo (95 µl, 1,01 mmol) a N,N-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de 5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol (**C22**) (123 mg, 0,506 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadieron hielo picado e hidróxido sódico 1 M (40 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 61 mg, 44 %. CLEM m/z 272,2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H).

**Etapa 5: Síntesis de 2-{[5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}amino)etanol (**C24**).** A una solución de 5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indolo-3-carbaldehído (**C23**) (60 mg, 0,22 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió etanolamina (27 µl, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min seguido de la adición de borohidruro sódico (25,6 mg, 0,66 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después de lo cual el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante un adicional de 30 min. La reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 67 mg, 96 %. CLEM m/z 317,1 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,83 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

**Etapa 6: Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**3**).** A una solución de ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal clorhidrato (P2) (53,7 mg, 0,21 mmol) y HATU (165 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,185 ml, 1,05 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y se añadió una solución de 2-{[5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}amino)etanol (**C24**) (67 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (3 ml). La reacción se agitó durante 18 h, después de lo cual se añadió una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [amoníaco 2 N en metanol] del 0 % al 6 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 47 mg, 43 %. CLEM m/z 500,2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,10-2,18 (m, 3H), 3,53-3,64 (m, 2H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 11,62 (s, 1H).

#### Ejemplo 4

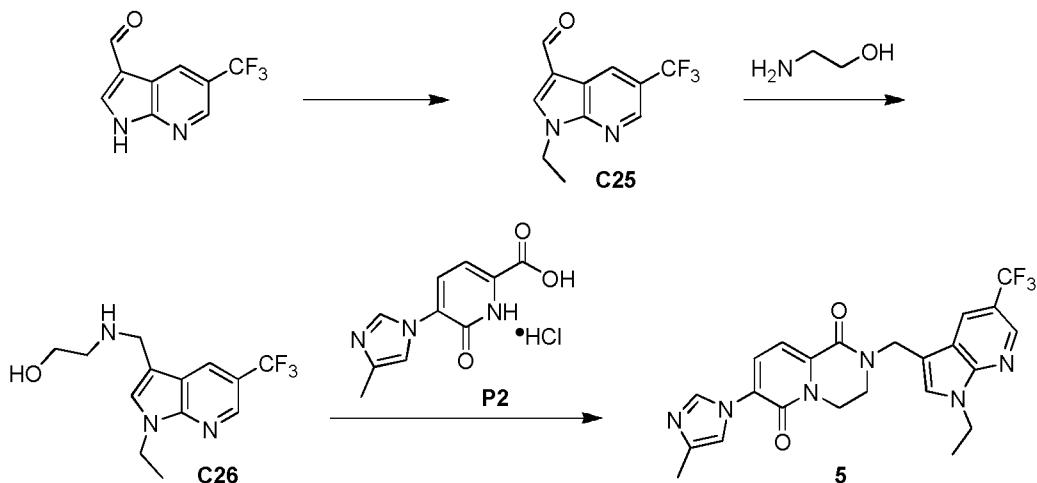
**2-{{1-Etil-5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**4**)**



A una solución de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**3**) (47 mg, 94 µmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (62,3 mg, 0,188 mmol) y yoduro de etilo (12 µl, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [amoníaco 2 M en metanol] del 0 % al 6 % en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 27 mg, 55 %. CLEM m/z 528,2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,42-3,70 (m, 2H), 4,05-4,30 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 5**

2-{{[1-Etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (5).



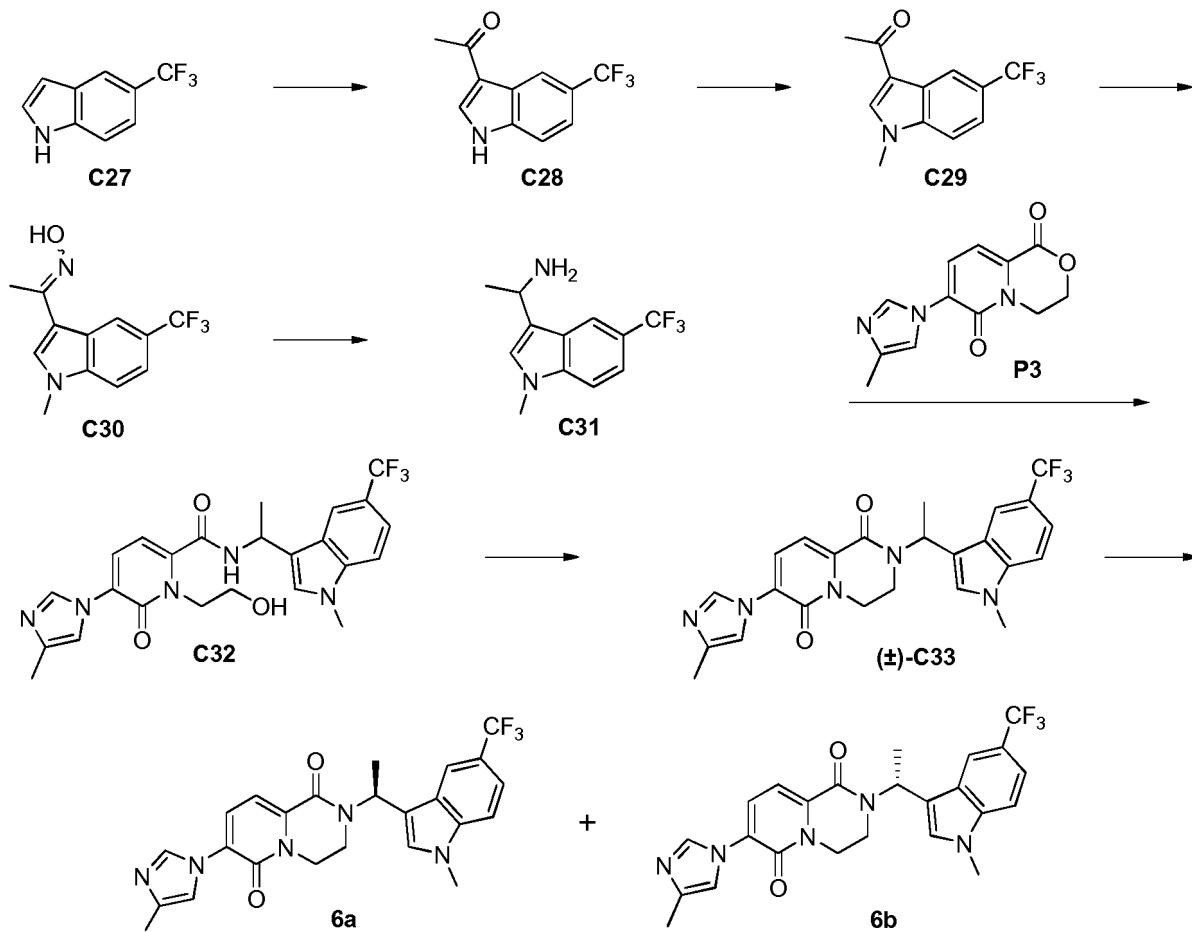
5    Etapa 1: Síntesis de 1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (C25). A una solución de 5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (400 mg, 1,87 mmol) y yoduro de etilo (450 mg, 2,89 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se le añadió carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h, después de lo cual se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (2,6 g) en forma de una solución de color amarillo en *N,N*-dimetilformamida. Esta solución se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,45 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,57 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10    Etapa 2: Síntesis de 2-{{[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metil}amino}etanol (C26). Una mezcla de 1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (C25) (1,3 g, producto en bruto de la etapa previa) y etanolamina (1,0 g, 16,4 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. se añadió borohidruro sódico (200 mg, 5,29 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 260 mg, 97 % en 2 etapas. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,68 (s a, 2H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

15    Etapa 3: Síntesis de 2-{{[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (5). Una mezcla de 2-{{[1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metil}amino}etanol (C26) (260 mg, 0,91 mmol), ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal clorhidrato (P2) (250 mg, 0,98 mmol), HATU (800 mg, 2,11 mmol) y trietilamina (1,0 g, 9,88 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. La mezcla se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de diclorometano / metanol) y después se volvió a purificar por cromatografía preparativa de capa fina (10:1 de diclorometano / metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 62 mg, 14 %. CLEM m/z 471,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplos de referencia 6a y 6b**

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(1S)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**6a**) y 7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-(1R)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**6b**).



**Etapa 1:** Síntesis de 1-[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (**C28**). A una solución de 5-(trifluorometil)-1H-indol (**C27**) (1,00 g, 5,40 mmol) en anhídrido acético (15 ml) se le añadió cloruro de indio (III) (597 mg, 2,70 mmol) lentamente a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se añadió agua fría (10 ml). El pH se ajustó a 7 mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (1,2 g) en forma de un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de acetato de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 800 mg, 65 %. CLEM *m/z* 225,6 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,3 (s, 1H), 8,51-8,50 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

**Etapa 2:** Síntesis de 1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (**C29**). A una solución de 1-[5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (**C28**) (800 mg, 3,52 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 211 mg, 5,28 mmol) lentamente a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Despues, se añadió yoduro de metilo (0,44 ml, 7,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió agua fría (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de acetato de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 600 mg, 71 %. CLEM *m/z* 242,0 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

**Etapa 3:** Síntesis de *N*-hidroxi-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanimina (**C30**). A una solución de 1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanona (**C29**) (200 mg, 0,83 mmol) en etanol (0,7 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (86,4 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (60 µl, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se irradió a 120 °C en un reactor de microondas durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con

agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (200 mg, 94 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 4: Síntesis de 1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanamina (**C31**)**. N-hidroxi-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanimina en bruto (**C30**) de la Etapa 3 (200 mg, 0,78 mmol), etanol (25 ml), hidróxido de amonio (10 µl, 0,42 mmol) y níquel Raney (200 mg) se combinaron en un agitador Parr y la mezcla se hidrogenó durante 6 h en una atmósfera de 0,34 MPa de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto (200 mg, asumido cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

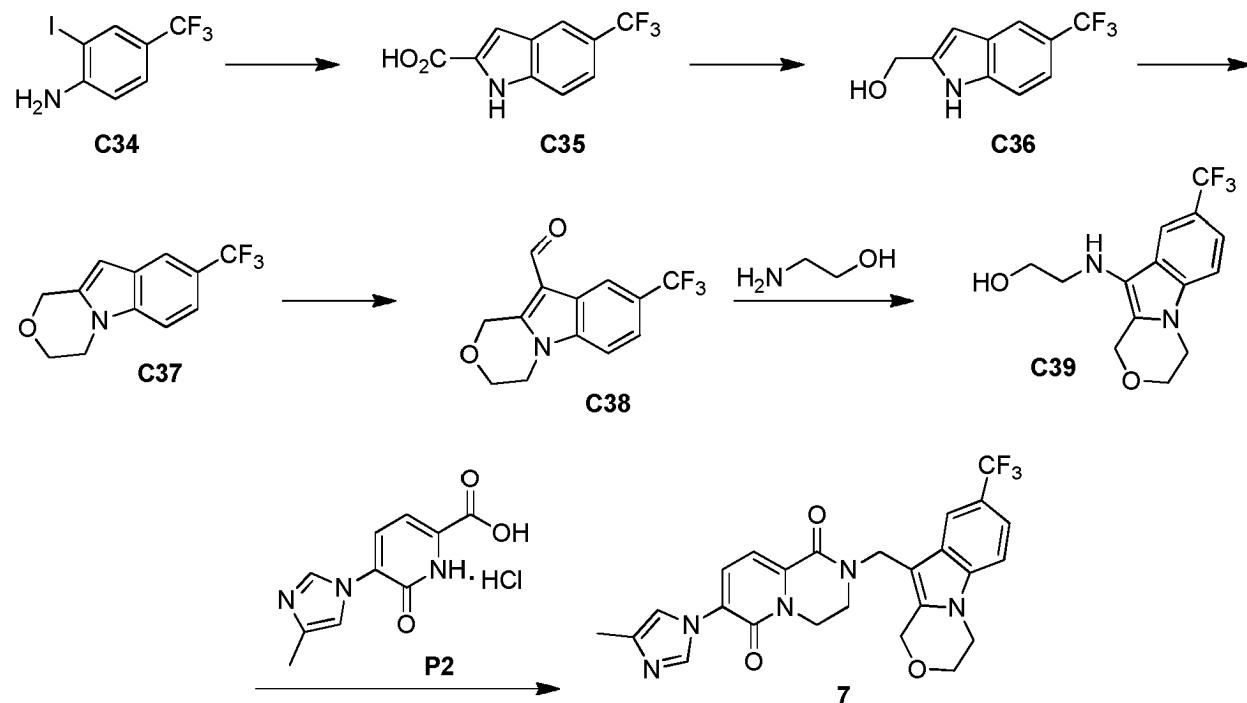
**Etapa 5: Síntesis de 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**C32**)**. A una solución de 1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etanamina en bruto (**C31**) (400 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió en porciones aducto bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABAL-Me<sub>3</sub>, 847 mg, 3,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C. Se añadió 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,6-diona (**P3**) (607 mg, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 75 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron lentamente diclorometano (10 ml) seguido de agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con más cantidad de diclorometano (100 ml), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10:1 de diclorometano / metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 130 mg, 16 %. CLEM m/z 488,2 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Etapa 6: Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona [±]-**C33****. A una solución de 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (**C32**) (130 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (31 µl, 0,53 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (31 µl, 0,40 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml); se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD, 223 mg, 1,60 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida, y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge C18 OBD, 5 µm; Fase móvil A: acetato amónico 5 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: A al 90 % / B al 10 % hasta A al 0 % / B al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 15,0 mg, 12 %. CLEM m/z 469,8 (M); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,16 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

**Etapa 6: Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-1(1S)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**6a**) y 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{(1R)-1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**6b**)**. Los enantiómeros de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{1-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona racémica [±]-**C33** (400 mg) se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: 100: 0,1 de metanol / dietilamina) para dar **6a** y **6b** (tiempos de retención: 6,76 min y 12,01 min, respectivamente). Rendimiento **6a**: 75 mg, 38 %. Rendimiento **6b**: 75 mg, 38 %. Los datos de RMN <sup>1</sup>H y espectros de masas fueron idénticos a los indicados para el racemato (±)-**C33**.

**Ejemplo de referencia 7**

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-10-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (7).



- 5   **Etapa 1:** Síntesis de ácido 5-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico (**C35**). Una mezcla de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (**C34**) (250 mg, 0,871 mmol), ácido pirúvico (0,123 ml, 1,74 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (195 mg, 1,74 mmol) y acetato de paladio (II) (10 mg, 44 µmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se desgasificó mediante vacío / purgas de nitrógeno y se calentó a 105 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 130 mg, 65 %. CLEM m/z 228,0 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,27 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H).
- 10   **Etapa 2:** Síntesis de [5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol (**C36**). Una mezcla de ácido 5-(trifluorometil)-1H-indolo-2-carboxílico (**C35**) (250 mg, 1,09 mmol) e hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,5 ml, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se calentó a 70 °C durante 4 h. Despues de completarse (por CLEM), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada acuosa de sulfato sódico y se filtró a través de una capa de Celite; los sólidos se lavaron con diclorometano. Las capas de filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 120 mg, 51 %. CLEM m/z 214,2 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H).
- 15   **Etapa 3:** Síntesis de 8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol (**C37**). A una solución de [5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il]metanol (**C36**) (50 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió hidróxido potásico (33 mg, 0,58 mmol) y trifluorometanosulfonato de trifluorodifenil(vinil)sulfonio (101 mg, 0,28 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15 mg, 27 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,19 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 4,4 Hz, 2H).
- 20   **Etapa 4:** Síntesis de 8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indolo-10-carbaldehído (**C38**). A una solución de 8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol (**C37**) (400 mg, 1,66 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió N-cloruro de (clorometileno)-N-metilmelanaminio (722 mg, 5,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se inactivó con agua (1 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 h. La solución resultante de color rosa se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua. La

mezcla se extrajo con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-25 % en hexano, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 350 mg, 78 %. CLEM  $m/z$  270,0 ( $M+H$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,07 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,28 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 4,19 (t,  $J$  = 4,9 Hz, 2H).

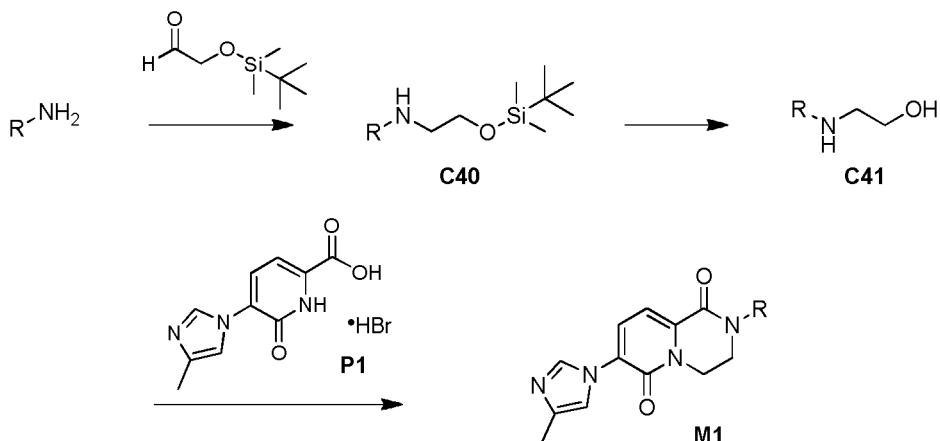
**Etapa 5:** Síntesis de 2-{{[8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-10-il]amino}etanol (**C39**). A una solución de 8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indolo-10-carbaldehído (**C38**) (300 mg, 1,25 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron etanolamina (84 mg, 1,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (7,7 mg, 12  $\mu$ mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a refluro durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida; después se añadió metanol (10 ml), seguido de borohidruro sódico (70,6 mg, 1,87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con hielo-agua. El metanol en la mezcla de reacción se retiró a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (230 mg, 59 %).

**Etapa 6:** Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-10-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**7**). A una solución de sal clorhidrato del ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (**P2**) (69,4 mg, 0,271 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,132 ml, 0,955 mmol) seguido de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- $N,N,N',N'$ -tetrametiluronio (HATU, 243 mg, 0,637 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió 2-{{[8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-10-il]amino}etanol en bruto (**C39**) (100 mg, 0,318 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters Xterra RP18 OBD, 250 x 19 mm, 10  $\mu$ M; Fase móvil A: acetato amónico 5 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 35 % durante 3,0 min, B del 35 % al 40 % durante 11,0 min, B del 40 % al 50 % durante 16 min), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 11 mg, 7 %. CLEM  $m/z$  498,2 ( $M+H$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,10 (s a, 2H), 4,84 (s a, 2H), 4,15 (s a, 6H), 3,57 (s a, 2H), 2,14 (s, 3H).

#### Procedimientos

##### Procedimiento A

**Preparación de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona 2-sustituida (**M1**) a través de la aminación reductora inicial**



**Etapa 1:** Síntesis de 2-{{[terc-butil(dimetil)silí]oxi}etanamina *N*-sustituida **C40**. Una solución de la amina primaria (300  $\mu$ mol) en metanol (1 ml) se trató con {{[terc-butil(dimetil)silí]oxi}acetaldehído (28  $\mu$ l, 150  $\mu$ mol) y se agitó a 30 °C durante 40 min. La reacción vial se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro sódico (17 mg, 450  $\mu$ mol) y la reacción se agitó a 30 °C durante 100 min. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron a través de cromatografía preparativa de capa fina.

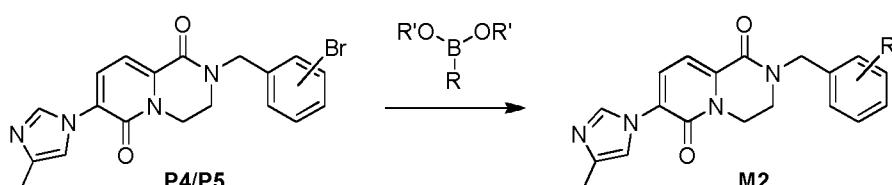
**Etapa 2:** Síntesis de 2-aminoetanol *N*-sustituido **C41**. Una solución de la 2-{{[terc-butil(dimetil)silí]oxi}etanamina *N*-sustituida **C40** en metanol (500  $\mu$ l) se trató con una solución de cloruro de acetilo (188  $\mu$ l) en metanol (312  $\mu$ l) a

30 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida.

**Etapa 3: Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona 2-sustituida M1.** El 2-aminoetanol *N*-sustituido **C41** se trató con ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**) (34,4 mg, 125 µmol), diclorometano (2 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (217 µl, 1,25 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 97 %, 122 mg, 320 µmol), después se agitó a 30 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron a través de HPLC preparativa de fase inversa. Las purificaciones se realizaron usando una columna Phenomenex Gemini C18 (8-10 µm), con la fase móvil no acuosa que consiste en hidróxido de amonio en acetonitrilo (pH 10) y empleando un gradiente apropiado.

#### Procedimiento B

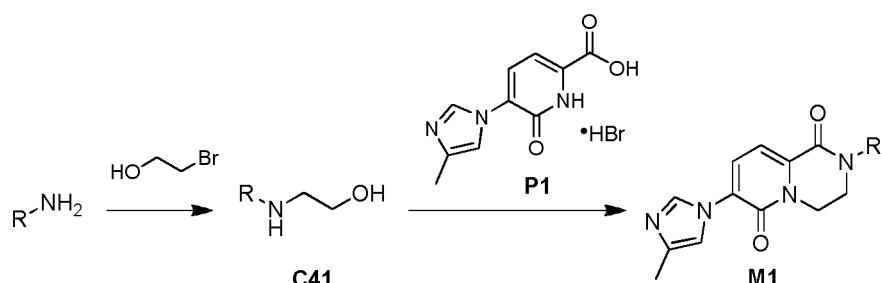
**Preparación de 2-(bencil sustituido)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (M2) a través de acoplamiento de Suzuki**



El éster o ácido borónico apropiado (72 µmol) se pesó en un vial y se trató con una solución de 2-(3-bromobencil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P4**) o 2-(2-bromobencil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P5**) (26,5 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano (750 µl). A continuación, se añadió una solución de carbonato de cesio (43,2 mg, 0,12 mmol) en agua (150 µl) y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción. Se añadió dicloro[1,1'bis(di-terc-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (2 mg, 3 µmol), se burbujeó nitrógeno a través de la reacción y el vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se filtró, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las purificaciones se realizaron usando un gradiente apropiado en una columna DIKMA Diamonsil(2) C18 (5 µm) o una columna Boston Symmetrix C18 ODS-H (5 µm), con las fases móviles acuosas y de acetonaílo conteniendo cada una ácido fórmico al 0,225 %.

#### Procedimiento C

**Preparación de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona 2-sustituida (M1) a través de la alquilación de la amina inicial**



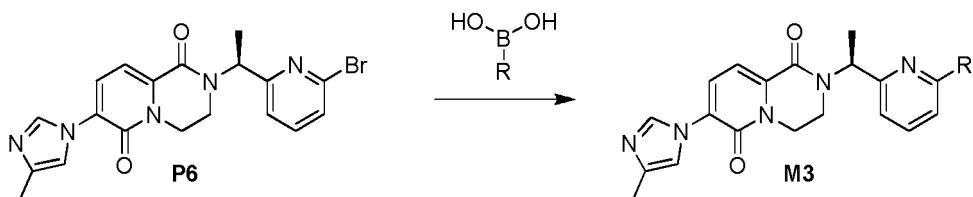
**Etapa 1: Síntesis de 2-aminoetanol *N*-sustituido **C41**.** Una solución de la amina primaria (100 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 200 µmol) y 2-bromoetanol (10 µl, 180 µmol) y se agitó a 50 °C durante 48 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título

se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa 2: Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona 2-sustituida **M1**.** El 2-aminoetanol *N*-sustituido **C41** se trató con ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal bromhidrato (**P1**) (27,5 mg, 100 µmol), diclorometano (2 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (174 µl, 1,00 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 97 %, 97,3 mg, 256 µmol), después se agitó a 30 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron a través de HPLC preparativa de fase inversa, como se describe por el Procedimiento A.

Procedimiento D

Preparación de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1S)-1-(6-substituted-piridin-2-il)ethyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dionas (**M3**) a través de acoplamiento de Suzuki



- 5 A viales de 8 ml cargados con una solución 1,0 M del ácido borónico apropiado (0,30 ml, 300 µmol) en 1,4-dioxano se les añadieron una solución 0,25 M de 2-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)ethyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**P6**) (0,30 ml, 75 µmol) en 1,4-dioxano. A continuación, se añadió una solución de fosfato potásico (0,30 ml, 150 µmol), seguido de Pd-118 [dcloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio, 3,0 mg, 4,5 µmol] en una atmósfera de nitrógeno. Los viales se taparon y se agitaron a 120 °C durante 2 h, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente apropiado en una columna Phenomenex Synergi C18, 150 x 30 mm, 4 µm, con las fases acuosas y de acetonitrilo contenido cada una TFA al 0,1 %; o en una columna Phenomenex Gemini C18, 250 x 21,2 mm, 8 µm, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso (pH = 10) y acetonitrilo.
- 10
- 15 Los compuestos exemplificados en la Tabla 1 pueden sintetizarse usando los procedimientos ilustrados anteriormente, tanto en solitario o junto con otras técnicas conocidas de forma general en la materia.

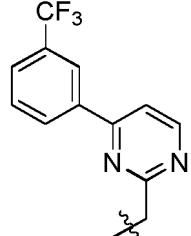
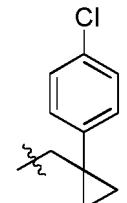
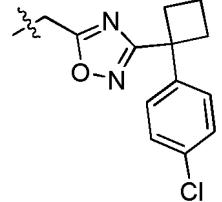
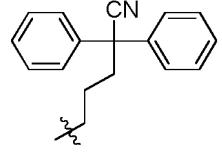
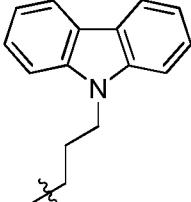
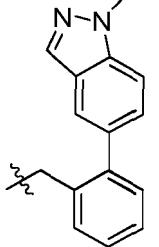
Tabla 1

Ej. n. <sup>º</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
8 (Ref.)		Ej. 1 <sup>1</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,23 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,67-3,72 (m, 2H), 4,27-4,31 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,33 (m a, 1H), 7,36 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,53 (dd a, J = 7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d a, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 479,2
9 (Ref.)		Procedimiento A <sup>2</sup>	2-[2-(2-fluoro-4-isopropenyl)ethyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,84 min <sup>12</sup> ; 409

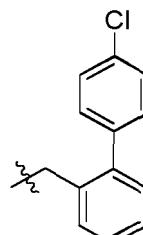
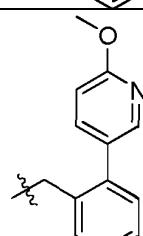
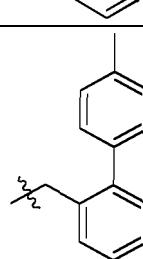
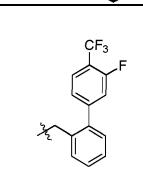
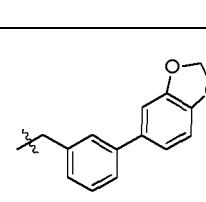
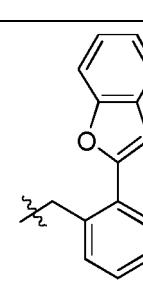
(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
10 (Ref.)		Procedimiento A	2-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)bencil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,74 min <sup>12</sup> ; 437
11 (Ref.)		Procedimiento A <sup>3</sup>	2-[(1-(4-fluorobencil)ciclobutil)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,82 min <sup>12</sup> ; 421
12 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(4'-fluorobifenil-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,82 min <sup>12</sup> ; 429
13 (Ref.)		Procedimiento C <sup>4</sup>	2-[(2-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,69 min <sup>12</sup> ; 452
14 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[(4'-fluorobifenil-2-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,71 min <sup>12</sup> ; 429
15 (Ref.)		Procedimiento C <sup>5</sup>	2-{2-[2-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]ethyl}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,63 min <sup>12</sup> ; 466

(continuación)

Ej. n. <sup>º</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
16 (Ref.)		Procedimiento C <sup>6</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(4-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il)methyl-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,60 min <sup>12</sup> ; 481
17 (Ref.)		Ej. 1 <sup>7</sup>	2-[(1-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)methyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato	2,40 min <sup>11</sup> ; 409,2, 411,2
18 (Ref.)		Ej. 1 <sup>8</sup>	2-({3-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-1,2,4-oxadiazol-5-il}methyl)-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato	2,67 min <sup>11</sup> ; 491,2, 493,2
19 (Ref.)		Ej. 1 <sup>9</sup>	5-[7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-1,6-dioxo-1,3,4,6-tetrahydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-2,2-difenilpentanonitrilo	2,59 min <sup>11</sup> ; 478,4
20 (Ref.)		Ej. 1 <sup>10</sup>	2-[3-(9H-carbazol-9-il)propyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,46 min <sup>11</sup> ; 452,1
21 (Ref.)		Procedimiento B; P5	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-2-[2-(1-methyl-1H-indazol-5-il)bencil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,58 min <sup>12</sup> ; 465

(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
22 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[(4'-clorobifenil-2-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,97 min <sup>12</sup> ; 445
23 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[2-(6-metoxipirimidin-3-il)bencil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,48 min <sup>12</sup> ; 442
24 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[(4'-metilbifenil-2-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,96 min <sup>12</sup> ; 425
25 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-{{[3'-fluoro-4-(trifluorometil)bifenil-2-il)methyl}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,87 min <sup>13</sup> ; 497
26 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,73 min <sup>12</sup> ; 455
27 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[2-(1-benzofuran-2-il)bencil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,77 min <sup>13</sup> ; 451

(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
28 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,84 min <sup>13</sup> ; 479
29 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(3'-clorobifenil-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,74 min <sup>13</sup> ; 445
30 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(2'-clorobifenil-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,65 min <sup>13</sup> ; 445
31 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[3-(1-metil-1H-indazol-4-il)bencil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,62 min <sup>12</sup> ; 465
32 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	2-[2-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)bencil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,42 min <sup>12</sup> ; 456
33 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[3-(trifluorometil)bifenil-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,82 min <sup>13</sup> ; 479
34 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(2',3'-difluorobifenyl-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,82 min <sup>12</sup> ; 447

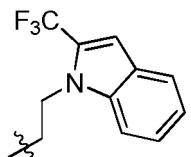
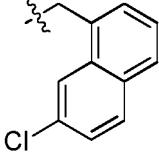
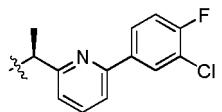
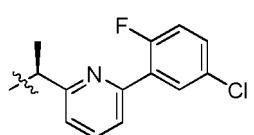
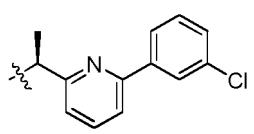
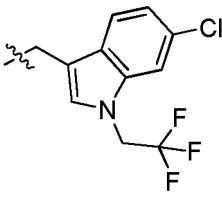
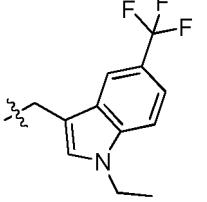
(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm); Espectro de masas, ion observado $m/z$ ( $M+1$ ) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas $m/z$ ( $M+1$ ) (a menos que se indique otra cosa)
35 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[3-(3'-metil bifenil-3-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,71 min <sup>13</sup> ; 425
36 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[3-(3'-fluorobifenil-3-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,81 min <sup>12</sup> ; 429
37 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[4'-(trifluorometil) bifenil-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,84 min <sup>13</sup> ; 479
38 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[2'-fluorobifenil-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,78 min <sup>12</sup> ; 429
39 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-{[3'-fluoro-4'-(trifluorometil) bifenil-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,85 min <sup>13</sup> ; 497
40 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[3'-(propan-2-oxi)bifenil-3-il] metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,81 min <sup>13</sup> ; 469
41 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[4'-clorobifenil-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal formiato	2,75 min <sup>13</sup> ; 445

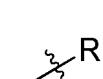
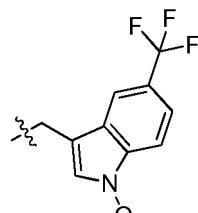
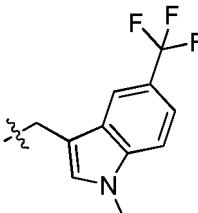
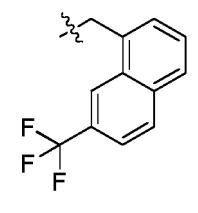
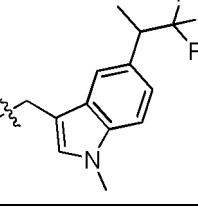
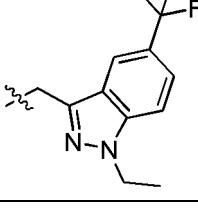
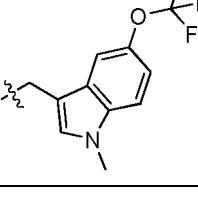
(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm); Espectro de masas, ion observado $m/z$ ( $M+1$ ) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas $m/z$ ( $M+1$ ) (a menos que se indique otra cosa)
42 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[3'-methoxybiphenyl-3-yl]methyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, salt formato	2,77 min <sup>12</sup> ; 441
43 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2-{[3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-3-yl]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, salt formato	3,16 min <sup>14</sup> ; 495
44 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(4'-chloro-2-methoxybiphenyl-3-yl)methyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, salt formato	2,96 min <sup>12</sup> ; 475
45 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P4</b>	2-[(3'-chloro-4-methoxybiphenyl-3-yl)methyl]-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, salt formato	2,68 min <sup>13</sup> ; 475
46 (Ref.)		Procedimiento B; <b>P5</b>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2-{[3'-(trifluoromethoxy)biphenyl-2-yl]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, salt formato	2,82 min <sup>13</sup> ; 495
47 (Ref.)		Ej. 1 <sup>10</sup>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2-[2-(2-phenyl-1H-indol-1-yl)ethyl]-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,34 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 4H), 4,65-4,70 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,50 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 8,45 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H); 464,2

(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
48 (Ref.)		Ej. 1 <sup>10</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]ethyl}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,30 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 6,2, 6,0 Hz, 2H), 4,63 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 7,04 (s a, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,9, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d a, J = 8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 456,2
49 (Ref.)		Ej. 1 <sup>15</sup>	2-[{[7-chloronaphthalen-1-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,38 min <sup>24</sup> ; 418,9
50 (Ref.)		Procedimiento D	2-[(1 S)-1-[6-(3-chloro-4-fluorophenyl)piridin-2-il]ethyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,96 min <sup>25</sup> ; 478
51 (Ref.)		Procedimiento D	2-[(1 S)-1-[6-(5-chloro-2-fluorophenyl)piridin-2-il]ethyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,93 min <sup>25</sup> ; 478
52 (Ref.)		Procedimiento D	2-[(1 S)-1-[6-(3-chlorophenyl)piridin-2-il]ethyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,69 min <sup>26</sup> ; 460
53		Ej. 1 <sup>16</sup>	2-[[6-chloro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	1,17 min <sup>27</sup> ; 490,1
54		Ej. 1 <sup>17</sup>	2-[[1-ethyl-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	1,15 min <sup>28</sup> ; 469,9

(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
55		Ej. 1 <sup>18</sup>	2-{[1-methoxy-5-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-il]methyl}-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	2,52 min <sup>29</sup> ; 472,2
56		Ej. 1 <sup>17</sup>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-2-{[1-methoxy-5-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-il]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	1,10 min <sup>28</sup> ; 455,9
57 (Ref.)		Ej. 1 <sup>20</sup>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-2-{[7-(trifluoromethyl)naftalen-1-il]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	0,91 min <sup>30</sup> ; 453,1
58		Ej. 121	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-2-{[1-methyl-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indol-3-il]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	1,10 min <sup>28</sup> ; 484,0
59 (Ref.)		Ej. 1 <sup>17</sup>	2-{[1-ethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indazol-3-il]methyl}-7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	0,88 min <sup>31</sup> ; 471,1
60		Ej. 1 <sup>23</sup>	7-(4-methyl-1H-imidazol-1-il)-2-{[1-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-il]methyl}-3,4-dihydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-dione	6,51 min <sup>32</sup> ; 472,0

(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
61		Ej. 3 <sup>33</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1-metil-5-(pentafluoro-λ <sup>6</sup> -sulfanil)-1H-indol-3-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 2,29 (s, 3H), 3,59-3,73 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,18-4,31 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H); 514,2
62		Ej. 1 <sup>34</sup>	2-[(1-metoxi-5-(pentafluoro-λ <sup>6</sup> -sulfanil)-1H-indol-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,26 min; 530,2 <sup>35</sup>
63		Ej. 1 <sup>36</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-3-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	5,29 min; 485,8 <sup>35</sup>
64 (Ref.)		Ej. 1 <sup>38</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	4,02 min; 459 <sup>37</sup>
65		Ej. 3 <sup>40</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1-{4-[4-(prop-2-in-1-iloxy)benzoil]-bencil}-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	4,15 min; 690,4 <sup>41</sup>

(continuación)

Ej. n. <sup>o</sup>	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas m/z (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
66 (Ref.)		Ej. 1 <sup>42</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(5-trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	5,52 min; 442,8 <sup>A11</sup>
67		Ej. 1 <sup>44</sup>	2-[(5-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-1-metil-1H-indol-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	3,75 min; 481,8 <sup>A7</sup>
68 (Ref.)		Ej. 1 <sup>45</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(2-oxo-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il)methyl]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	2,21 min; 471,1 <sup>A11</sup>
69		Ej. 1 <sup>46</sup>	2-[(1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)methyl]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona	6,17 min; 469,8 <sup>A9</sup>

- Se acopló 1-(3-bromofenil)metanamina al ácido [2-(trifluorometil)fenil]borónico a través de la reacción de Suzuki para dar 1-[2'-(trifluorometil)bifenil-3-il]metanamina. Esta se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general descrito en el Procedimiento A.
- Se puede acceder al material de partida requerido mediante una reacción mediada por paladio de un haluro de 2-propilzinc (véase X. Luo y col., Org. Lett. 2007, 9, 4571-4574) con (2-fluoro-4-yodofenil)acetato de metilo (J. G. Varnes y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 749-754). La conversión del éster a una amina primaria produjo 2-[2-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]etanamina.
- El ciclobutanocarbonitrilo se alquiló con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno, y el producto se redujo con hidruro de litio y aluminio para generar 1-[1-(4-fluorobencil)ciclobutil]metanamina.
- La 2-(3-bromo-2-oxopropil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona se hizo reaccionar con 2-clorobencenocarbotoamida; el grupo protector de ftalimida del producto se retiró usando hidrazina para proporcionar 1-[2-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metanamina.
- La 2-[2-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]etanamina puede prepararse usando 2-(4-bromo-3-oxobutil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona como material de partida para la química en el pie de nota 4.
- La reacción de 1-[3-(trifluorometil)fenil]etanona con N,N-dimetilformamida dimetil acetal proporcionó 3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona. El tratamiento con (2-amino-2-iminoetil)carbamato de *tert*-butilo (preparado de acuerdo con A. T. Wright and E. V. Anslyn, Org. Lett. 2004, 6, 1341-1344), seguido de desprotección ácida, proporcionó 1-{4-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-il}metanamina.
- La amina disponible comercialmente se convirtió en el 2-aminoetanol requerido usando el procedimiento general descrito en el Procedimiento A.
- La reacción de 5-(clorometil)-3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,2,4-oxadiazol (véase C. Cuiman y col., PCT Int. Appl. 2008, documento WO 2008117148 A1 20081002) con 2-aminoetanol proporcionó el derivado de 2-aminoetanol requerido.
- Se hizo reaccionar 5-bromo-2,2-difenilpentanonitrilo (que puede prepararse de acuerdo con J. W. Hulshof y col., J.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura 	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	Nombre IUPAC	RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm); Espectro de masas, ion observado $m/z$ ( $M+1$ ) o tiempo de retención HPLC (min); Espectro de masas $m/z$ ( $M+1$ ) (a menos que se indique otra cosa)
Med. Chem. 2005, 48, 6461-6471), con 2-aminoetanol para proporcionar 5-[2-hidroxietil]amino]-2,2-difenilpentanónitrido.				
10. El 9H-carbazol o indol apropiadamente sustituidos se trajeron con 1,2-dibromoetano o 1,3-dibromopropano en condiciones básicas y el bromuro resultante se trató con 2-aminoetanol.				
11. condiciones HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5 % al 95 % durante 4,0 min, lineal; Caudal: 2 ml/min.				
12. condiciones HPLC. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético 0,01875 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 1 % al 5 % durante 0,6 min, después B del 5 % al 100 % durante 3,4 min; Caudal: 0,8 ml/min.				
13. condiciones HPLC. Columna y fases móviles como en el pie de nota 25. Gradiente: B al 10 % durante 0,5 min, después B del 10 % al 100 % durante 3,5 min; Caudal: 0,8 ml/min.				
14. condiciones HPLC. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 $\mu\text{m}$ ; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B al 5 % durante 0,5 min, después B del 5 % al 100 % durante 2,9 min, después B al 100 %; Caudal: 0,8 ml/min.				
15. El 7-cloro-1-naftaldehído se sometió a aminación reductora con etanolamina para proporcionar el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
16. El precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido se preparó a través de la alquilación de 6-cloro-1H-indolo-3-carbaldehído con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo seguido de aminación reductora con etanolamina.				
17. La alquilación de 5-(trifluorometil)-1H-indol con yoduro de etilo seguido de formilación con oxicloruro de fósforo y <i>N,N</i> -dimetilformamida dio 1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído. La aminación reductora con etanolamina dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
18. Se calentó 2-metil-1-nitro-4-(trifluorometil)benceno con <i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal y DBU para proporcionar <i>N,N</i> -dimetil-2-(2-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etenamina, que a su vez se convirtió en 5-(trifluorometil)-1H-indol-1-ol mediante reducción parcial con zinc. La alquilación con yoduro de metilo seguido de formilación usando oxicloruro de fósforo y <i>N,N</i> -dimetilformamida dio 1-metoxi-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído. La aminación reductora con etanolamina dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
19. La alquilación de 5-(trifluorometil)-1H-indol con yoduro de metilo seguido de formilación con oxicloruro de fósforo y <i>N,N</i> -dimetilformamida dio 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indolo-3-carbaldehído. La aminación reductora con etanolamina dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
20. El 7-bromo-1-naftaldehído se convirtió en 7-(trifluorometil)-1-naftaldehído usando 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo y bromuro de cobre (I). La aminación reductora con etanolamina dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
21. El acoplamiento de Suzuki del ácido 1-metil-1H-indol-5-ilborónico con 2-bromo-3,3-trifluoroprop-1-eno seguido de la reducción de olefina a través de hidrogenación dio 1-metil-5-(1,1,1-trifluoroprop-2-il)-1H-indol. La formilación con oxicloruro de fósforo y <i>N,N</i> -dimetilformamida, seguido de aminación reductora con etanolamina, dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
22. El 5-(trifluorometil)-1H-indazol se yodó con <i>N</i> -yodosuccinamida seguido de <i>N</i> -alquilación con yoduro de etilo para dar 1-etil-3-yodo-5-(trifluorometil)-1H-indazol. El tratamiento con bromuro de isopropilmagnesio seguido de <i>N,N</i> -dimetilformamida proporcionó 1-etil-5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carbaldehído. La aminación reductora con etanolamina dio el precursor de acoplamiento de aminoalcohol requerido.				
23. La 4-(trifluorometoxi)anilina se convirtió en clorhidrato de [4-(trifluorometoxi)fenil]hidrazina por reacción con $\text{NaNO}_2$ y $\text{SnCl}_2$ . La hidrazina resultante se condensó con piruvato de metilo y se piruvato y se cicló para dar etil 5-(trif-				

Ensayo de y-secretasa basado en células con lectura ELISA

La capacidad de los compuestos para modular la producción de proteína beta amiloide  $\text{A}\beta(1-42)$  se determinó utilizando células CHO que sobreexpresan WT-APP humana. Las células se colocaron en placas a 22.000 células/100  $\mu\text{l}$  de pocillo en placas transparentes de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular (Falcon) en medio basado en DMEM/F12 e incubadas durante 24 horas a 37 °C. Los compuestos para la prueba se diluyeron en DMSO al 100% para lograr una respuesta a la dosis semilogarítmica de once puntos, para las determinaciones de  $\text{IC}_{50}$ .

5 Los compuestos se agregaron en medio fresco para lograr una DMSO final del 1%. Se agregaron controles apropiados de vehículo o inhibidor en los pocillos de control individualmente para obtener valores de inhibición mínimos o máximos, respectivamente, para la ventana de señal del ensayo antes de que las placas se incubaran durante -24 horas a 37 °C. Este procedimiento produce medios acondicionados en cada pocillo que se analizan para determinar

10

los niveles de A $\beta$ (1-42) en la etapa de detección ELISA que se describe a continuación. Los cultivos celulares restantes en cada pocillo también se analizan para determinar la toxicidad celular como se describe a continuación.

El recubrimiento de las placas de ensayo ELISA se inició mediante la adición de 50  $\mu$ l/pocillo de un anticuerpo específico de A $\beta$ (1-42) interno a (3  $\mu$ g/ml) en NaHCO<sub>3</sub> 0,1 M (pH 9,0) en placas Maxisorp® negras de 384 pocillos (Nunc) y se incubaron durante la noche a 4 °C. El anticuerpo de captura se aspiró después de las placas de ensayo ELISA y las placas se lavaron bien con 2 x 100 ul de un lavador de placa Matrical Squirt, o 3 x 90 ul con un Thermo Combi, utilizando tampón de lavado (PBS de Dulbecco, Tween 20 al 0,05 %). Después se añadieron 90  $\mu$ l/pocillo de tampón de bloqueo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030) a las placas. Se permitió que procediese la incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 h. Luego se eliminó el tampón de bloqueo y se añadieron 20  $\mu$ l/pocillo de tampón de ensayo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030), Tween 20 al 0,05%). En ese momento, 35 ul (40 ul antes de agosto de 2012) (por duplicado) de medios experimentales acondicionados (descritos anteriormente) se transfirieron a los pocillos de las placas de ELISA bloqueadas que contienen el anticuerpo de captura, seguido de una incubación durante la noche a 4 °C. La toxicidad celular también se midió en las células restantes correspondientes después de la eliminación del medio acondicionado para el ensayo de A $\beta$ (1-42) mediante un ensayo colorimétrico de proliferación de células (CellTiter 96® AQ<sub>ueous</sub> One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Después de la incubación durante la noche de las placas de ensayo ELISA a 4 °C, los péptidos A $\beta$  sin unir se eliminaron con lavados con 2x 100 ul con un lavador de placas Matrical Squirt, o con lavados con 3 x 90 ul con un Thermo Combi, utilizando tampón de lavado. Se añadió anticuerpo monoclonal de A $\beta$ (1-16) 6e10 marcado con europio (Eu), (Covance n.º SIG-39320), (50  $\mu$ l/pocillo de Eu-6e10 a 1:10.000, EDTA 20  $\mu$ M) en tampón de ensayo. La incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 h fue seguida por lavados con 2 x 100 ul con un lavador de placas Matrical Squirt, o con lavados con 3 x 90 ul con un Thermo Combi, utilizando tampón de lavado, antes de que se añadiesen 30  $\mu$ l/pocillo de la solución de mejora Delfia (PerkinElmer). Después de 30 a 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placas EnVision (PerkinElmer) usando las configuraciones estándar de DELFIA TRF. El análisis de datos incluyendo la determinación de la Cl<sub>50</sub> se realizó mediante el análisis de ajuste de regresión no lineal (software interno) y los valores medios de la placa apropiados para los controles de inhibición máxima y mínima.

Los datos biológicos para los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 5, 53-56, 58, 60-63, 65, 67 y 69 se encuentran en la Tabla 5 a continuación:

TABLA 5: Datos biológicos para los Ejemplos 2, 4, 5, 53-56, 58, 60-63, 65, 67 y 69

Número de Ejemplo	A $\beta$ 42B Cl <sub>50</sub> (nM) (Media geométrica de 2-5 determinaciones)
2	8,8
4	2,5
5	51,8
53	71,5
54	17,3
55	21,5
56	21,7
58	45,9
60	13,6
61	5,6
62	9,5
63	20,5
65	32,1
67	136
69	7,5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 2-{{[7-Fluoro-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6(2H)-diona;
- 5 2-{{[1-Etil-5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 10 2-{{[1-Etil-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 15 2-{{[6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 20 2-{{[1-etyl-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 25 2-{{[1-metoxi-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 30 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[1-metil-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 35 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 2-{{[1-metoxi-5-(pentafluoro-λ<sup>6</sup>-sulfanil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{{[1-{4-[4-(prop-2-in-1-loxi)benzoil]bencil}-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;
- 2-{{5-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-1-metil-1H-indol-3-il}metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona; y
- 2-{{[1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la neurodegeneración y de trastornos psiquiátricos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.