

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 277**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2015 PCT/IB2015/051988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15150957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2015 E 15714951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3126361**

54 Título: **Cromeno y 1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno piridopiracinadionionas como moduladores de gamma-secretasa**

30 Prioridad:

**01.04.2014 US 201461973436 P**

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

**08.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AM ENDE, CHRISTOPHER WILLIAM;  
HUMPHREY, JOHN MICHAEL;  
JOHNSON, DOUGLAS SCOTT;  
KAUFFMAN, GREGORY WAYNE;  
PETTERSSON, MARTIN YOUNGJIN;  
RANKIC, DANICA ANTONIA;  
STEPAN, ANTONIA FRIEDERIKE y  
VERHOEST, PATRICK ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 759 277 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**

Cromeno y 1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno piridopiracinadiononas como moduladores de gamma-secretasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de cromeno y ciclopropacromeno piridopiracinodiona de fórmula I útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

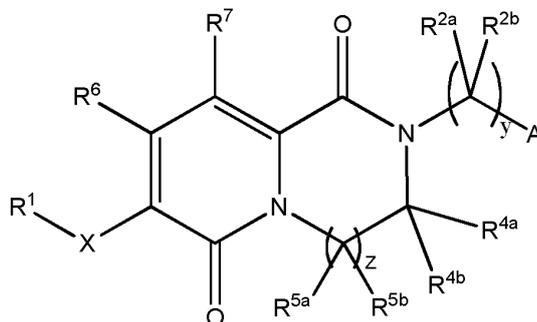
**Antecedentes de la invención**

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

15 Determinados moduladores de  $\gamma$ -secretasa ya son conocidos, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 2013/171712, Petterson y col. (J. Med. Chem., vol. 57, n.º 3, 13 de febrero de 2014, páginas 1046-1062), US 2012/252758 o US 2014/088111. Sin embargo, existe la necesidad de moduladores de  $\gamma$ -secretasa adicionales. La presente invención se refiere por tanto a un grupo de moduladores de  $\gamma$ -secretasa, útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos tales 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 se refiere a moduladores de  $\gamma$ -secretasa de Fórmula I:



Fórmula I

25 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención incluyen los Ejemplos 1-37, 39-56 y 58-66 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en el presente documento.

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

Los compuestos de Fórmula I son moduladores de  $\gamma$ -secretasa. La  $\gamma$ -secretasa desempeña un papel en la producción de placas de proteína beta amiloide (A $\beta$ ) asociadas con la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, se cree que los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de diversos trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos relacionados con la producción de A $\beta$ .

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

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

40 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:

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.

La expresión hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se refiere a un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) como se ha definido anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un hidroxilo, como se define a continuación. Los ejemplos representativos de un hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo y hidroxihexilo.

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).

La expresión hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) se refiere a un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un hidroxilo, como se define a continuación. Los ejemplos representativos de un hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y 2-hidroxipropan-2-ilo.

La expresión "alqueno (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 alqueno (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 "alquino (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 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 alquino incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.

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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 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.

La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), como se ha definido anteriormente, unido al resto precursor a través de un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, metoxietilo y similares.

La expresión "haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

La expresión "(alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), como se ha definido anteriormente, añadido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, *terc*-butiltio y hexiltio.

La expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" 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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un "(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" 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<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>). La expresión "(bicicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)" 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.

La expresión "cicloalquilcromenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" como se ha descrito anteriormente, en el que el resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" está condensado con un resto cromenilo.

La expresión "cicloalquilsocromenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" como se ha descrito anteriormente, en el que el resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" está condensado con un resto isocromenilo.

- 5 La expresión "cicloalquilbenzofuranilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" como se ha descrito anteriormente, en el que el resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" está condensado con un resto benzofuranilo.

La expresión "cicloalquilindenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" como se ha descrito anteriormente, en el que el resto "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" está condensado con un resto indenilo.

- 10 La expresión "arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a un sustituyente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que incluye un anillo o dos anillos condensados. Ejemplos de tales sustituyentes arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) también puede incluir sustituyentes fenilo y naftilo, que están opcionalmente condensados a un anillo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo) o un anillo heterocicloalquilo (5 a 6 miembros) (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo y oxoisoindolinilo) 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.

- 15 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de carbono en el anillo está reemplazado con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Un "heterocicloalquilo (4 a 10 miembros)" se refiere a un sustituyente heterocicloalquilo 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. Un heterocicloalquilo puede ser un solo anillo con hasta 10 miembros en total. Como alternativa, un heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente puede comprender 2 o 3 anillos condensados juntos, en el que al menos uno de tales anillos 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 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 distinto 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 un nitrógeno que tiene la valencia apropiada 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 distinto del al menos un heteroátomo.

- 20 También se incluyen en la definición de "heterocicloalquilo" los heterocicloalquilos que están condensados con un anillo aromático (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o un anillo heteroaromático (de 5 a 10 miembros). Cuando dicho grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, están unidos a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene la valencia apropiada o un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, azetidínilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobzofuranilo, octahidrobzotiazolilo, octahidrobzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidro-oxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, isocromilo, dihidro-1H-isoindolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo [4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidinilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo) y similares.

- 55 La expresión "heteroarilo (5 a 14 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un "heteroarilo (5 a 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un "heteroarilo (6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 6 átomos en el anillo. Un "heteroarilo (5 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 5 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos

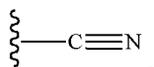
condensados. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; heteroarilos de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo y pirazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo) y antranililo; y sustituyentes de anillo condensado de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente de 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 la 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 distinto 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 un nitrógeno que tiene la valencia apropiada 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 distinto del al menos un heteroátomo.

Debe apreciarse que el "heteroarilo (5 a 14 miembros)" puede condensarse opcionalmente a un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o a un grupo heterocicloalquilo (4 a 10 miembros), como se define en el presente documento. 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 que tiene la valencia apropiada. Cuando tal grupo heteroarilo condensado está sustituido con hasta cuatro sustituyentes, los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, cada uno están unidos a un carbono aromático del grupo heteroarilo o aun heteroátomo del grupo heteroarilo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene la valencia apropiada.

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, el cual también puede representarse:



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 consiguiente, 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 ilustrar, 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 lo contrario).

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 opcionales 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.

La presente memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de manera intercambiable.

Si se describe un sustituyente como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar tanto (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, el que sea inferior. Por consiguiente, 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 estaría opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (el cual tiene únicamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno

de amino se describe como que está 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 de amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno de amino estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 sustituyente distinto de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno secundario.

- 5 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 una variable que sigue a un sustituyente mostrado entre paréntesis [es decir, "(R<sup>13</sup>)<sub>0-3</sub>"] con un intervalo numérico significa que la variable representa un número entero (en este caso seleccionado entre 0, 1, 2 o 3). El sustituyente "(R<sup>13</sup>)<sub>0-1</sub>" significa que la variable está presente como un número entero seleccionado entre 0 o 1, tal que esté presente un grupo R<sup>13</sup> o no esté presente ningún grupo R<sup>13</sup>.

Como se usan en el presente documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente.

15 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, ratas, gerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

"Tratando" o "tratar", como se usa en el presente documento, a menos 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, a menos 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.

30 "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", "Fórmula Ia", "Fórmula Ib" y "Formula Ic" en lo sucesivo en el presente documento pueden denominarse "compuesto o compuestos de la invención". Tales términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmulas I a Ic 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 Ic, 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 agua está fuertemente enlazado, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente enlazado, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no estequiometría. 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 clatratos u otros complejos. Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos de los compuestos de la presente invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. 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 utilizando una línea sólida (-), una cuña continua (—) o una cuña discontinua (-----). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en un 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 lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como estereoisómeros, los cuales incluyen 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 se incluyen sales de adición de ácidos o adición de bases, 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 se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) referido anteriormente, en el que una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en la que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un solo 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 Ic, 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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ; carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ ; flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ ; yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ ; nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ ; oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ ; y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . 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,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor 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,  $\text{D}_2\text{O}$ , acetona- $d_6$  o DMSO- $d_6$ . Los compuestos de la presente invención, así como los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1-66 descritos a continuación, incluyen versiones etiquetadas isotópicamente de estos compuestos, tales como, pero sin limitación, los isótopos deuterados y trititados y todos los demás isótopos discutidos anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse 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, tales como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad en agua o aceite deseable. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede usarse como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal es preferentemente 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 particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa en relación al compuesto precursor.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando son posibles, incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, pero sin limitación, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, 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, β-hidroxitirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Asimismo, cuando 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, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, que incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse 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 pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

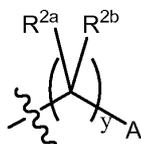
Determinados derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) y en "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).

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", 3ª edición, T. W. Greene y 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 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 Fórmula I, como se representan anteriormente, tienen un núcleo bicíclico condensado representado por 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona. En el lado izquierdo del núcleo, el anillo de piridinona está sustituido con R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y un resto heteroarilo (5 a 14 miembros) representado por X, en el que X está sustituido adicionalmente con R<sup>1</sup>; y en el lado derecho del núcleo el anillo de pirazinona está sustituido con R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y un resto representado por:

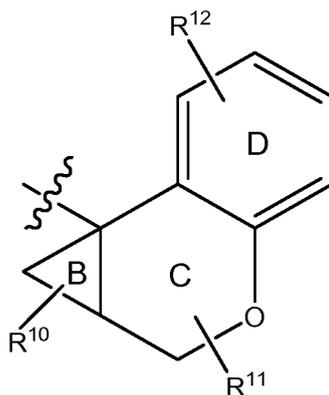


en el que A está representado por un cromenilo, un ciclopropacromenilo o un resto ciclopropabenzofuranilo.



alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros), en el que los restos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En otras determinadas realizaciones, en la Fórmula I, como se ha descrito anteriormente, A se representa por la Fórmula A1a:



A1a

en la que:

X es un heteroarilo (5 miembros) y el heteroarilo (5 miembros) es imidazolilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1;

el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); el anillo C está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>11</sup>, en el que cada R<sup>11</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros); y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, la Fórmula I es como se acaba de describir anteriormente, en la que:

cada R<sup>10</sup> se selecciona entre:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro, o
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;

cada R<sup>11</sup> se selecciona entre:

- i) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; o
- ii) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o

dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

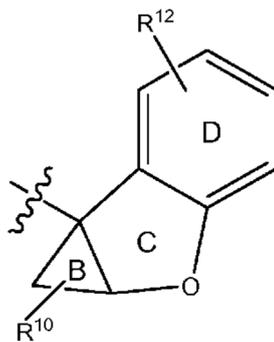
- i) un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclobutilo; o
- ii) un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) en el que el heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R<sup>12</sup> se selecciona entre:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;
- iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;

- iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;  
 v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;  
 vi) -SF<sub>5</sub>; o  
 5 vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

En otras determinadas realizaciones, en la Fórmula I, A se representa por la Fórmula A1b:



A1b

en la que:

- 10 X es un heteroarilo (5 miembros) y el heteroarilo (5 miembros) es imidazolilo;  
 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
 z e y son cada uno 1;  
 15 el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo o trifluorometilo.

- 20 En determinadas realizaciones, la Fórmula I es como se acaba de describir anteriormente:

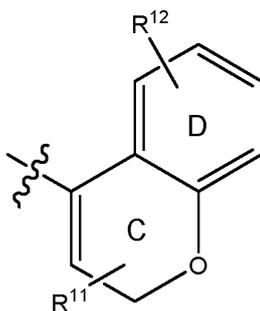
R<sup>10</sup> se selecciona entre:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro, o  
 ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; y

R<sup>12</sup> se selecciona entre:

- 25 i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;  
 ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;  
 iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;  
 iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;  
 v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;  
 30 vi) -SF<sub>5</sub>; o  
 vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

En otras determinadas realizaciones, en la Fórmula I, A se representa por la Fórmula A3a:



A3a

en la que:

X es un heteroarilo (5 miembros) y el heteroarilo (5 miembros) es imidazolilo;

R<sup>1</sup> es metilo;

5 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1;

10 el anillo C está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>11</sup>, en el que cada R<sup>11</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros); y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, la Fórmula I es como se acaba de describir anteriormente:

15 cada R<sup>11</sup> se selecciona entre:

i) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; o

ii) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o

dos R<sup>11</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman:

20 i) un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclobutilo; o

ii) un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) en el que el heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) es un oxetaniolo, y

cada R<sup>12</sup> se selecciona entre:

i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;

ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;

25 iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;

iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;

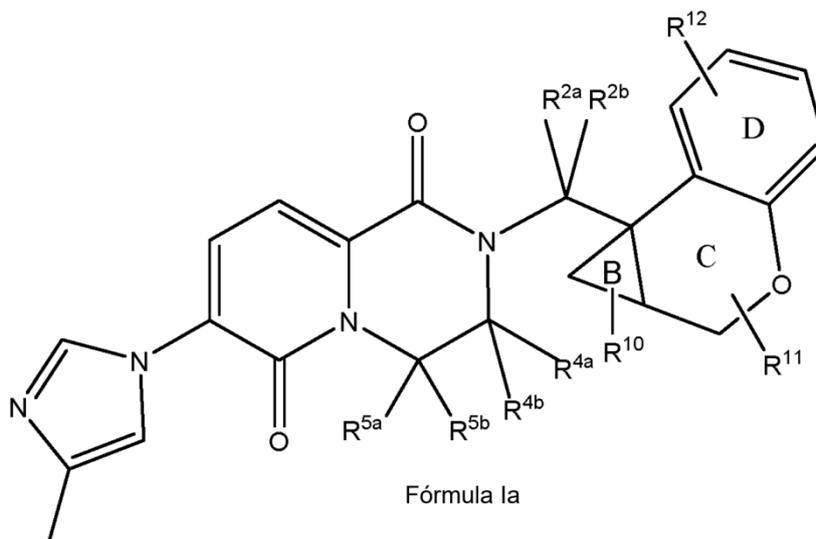
v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;

vi) -SF<sub>5</sub>; o

30 vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

Para dilucidar más los compuestos de la presente invención, en el que X es un anillo heteroarilo (5 miembros) y el anillo heteroarilo (5 miembros) es imidazolilo, y A es un ciclopropacromenilo, un ciclopropabenzofuranilo o un resto cromenilo, se describen a continuación los siguientes subgéneros:

35 La Fórmula Ia, como se representan a continuación, es un subconjunto de Fórmula I, como se representan anteriormente, en la que A es A1a como se representa anteriormente, X es un heteroarilo (5 miembros) en el que el heteroarilo es imidazolilo, R<sup>1</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno hidrógeno, e y z son cada uno un número entero de 1:



En determinadas realizaciones, en la Fórmula Ia, como se ha representado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

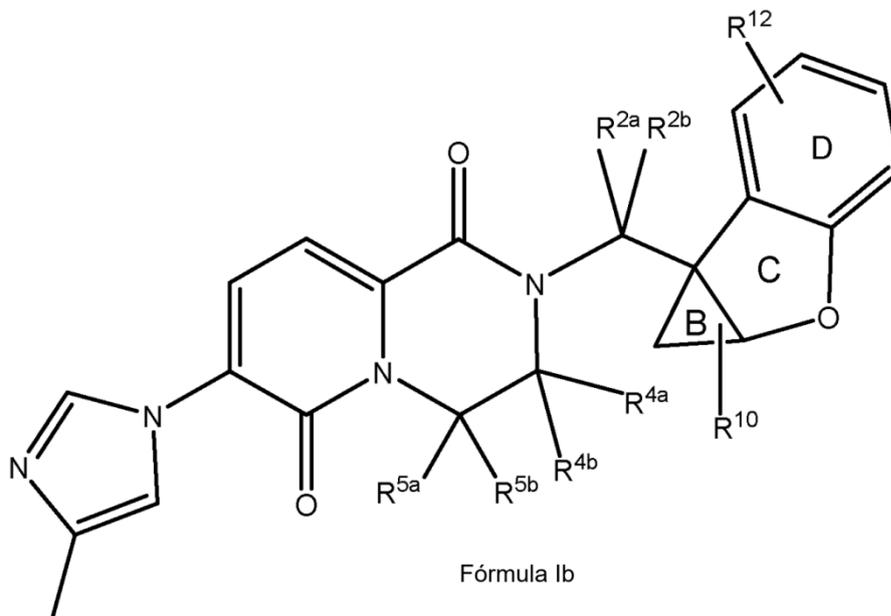
- 5  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo; el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta dos  $R^{10}$ , en el que cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente entre halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ); el anillo C está opcionalmente sustituido con hasta dos  $R^{11}$ , en el que cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalquilo ( $C_1-C_6$ ); o dos  $R^{11}$  tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o un heteroarilo (4 a 6 miembros); y
- 10 el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{12}$ , en el que cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $-SF_5$  o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ).

En determinadas realizaciones, la Fórmula Ia es como se acaba de describir anteriormente:

- 15  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo; el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta dos  $R^{10}$ , en el que cada  $R^{10}$  se selecciona entre:
- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro, o  
ii) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo;
- 20 el anillo C está opcionalmente sustituido con hasta dos  $R^{11}$ , en el que cada  $R^{11}$  se selecciona entre:
- i) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo; o  
ii) haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o
- dos  $R^{11}$  tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:
- 25 i) un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo; o  
ii) un heteroarilo (4 a 6 miembros), en el que el heteroarilo (4 a 6 miembros) es oxetanilo; y
- el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{12}$ , en el que cada  $R^{12}$  se selecciona entre:
- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;  
ii) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo;  
30 iii) alcoxi ( $C_1-C_6$ ), en el que el alcoxi ( $C_1-C_6$ ) es metoxi;  
iv) haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;  
v) haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;  
vi)  $-SF_5$ ; o  
35 vii) cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

La Fórmula Ib, como se representan a continuación, es un subconjunto de Fórmula I como se representa

anteriormente, en la que A es A1b como se representa anteriormente, X es un heteroarilo (5 miembros), en el que el heteroarilo es imidazolilo, R<sup>1</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno hidrógeno, e y z son cada uno un número entero de 1:



5 En determinadas realizaciones, en la Fórmula Ib, como se ha representado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo; el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta dos R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

10 el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En determinadas realizaciones, la Fórmula Ib es como se acaba de describir anteriormente:

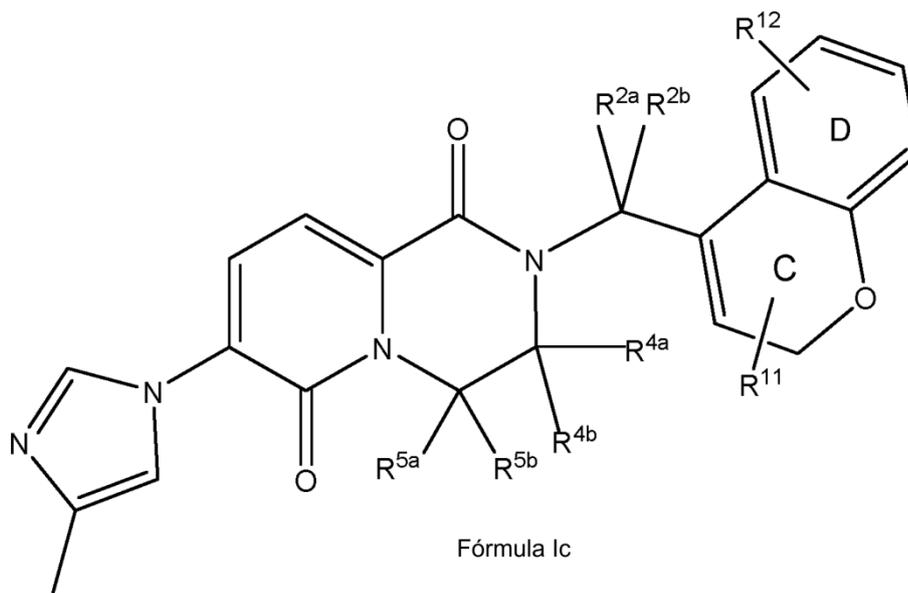
15 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona entre:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro, o
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; y

20 el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;
- iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;
- iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;
- 25 v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;
- vi) -SF<sub>5</sub>; o
- vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

30 La Fórmula Ic, como se representan a continuación, es un subconjunto de Fórmula I como se representa anteriormente, en la que A es A3a como se representa anteriormente, X es un heteroarilo (5 miembros), en el que el heteroarilo es imidazolilo, R<sup>1</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno hidrógeno, e y z son cada uno un número entero de 1:



En determinadas realizaciones, en la Fórmula Ic, como se ha representado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 5  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno o metilo; el anillo C está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{11}$ , en el que cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalquilo ( $C_1-C_6$ ); o dos  $R^{11}$  tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o un heteroarilo (4 a 6 miembros); y
- 10 el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{12}$ , en el que cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $-SF_5$  o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ).

En determinadas realizaciones, la Fórmula Ic es como se acaba de describir anteriormente:

- 15  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo; el anillo C está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{11}$ , en el que cada  $R^{11}$  se selecciona entre:

- i) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo; o
- ii) haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o

dos  $R^{11}$  tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

- 20 i) un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo; o
- ii) un heteroarilo (4 a 6 miembros), en el que el heteroarilo (4 a 6 miembros) es oxetaniolo; y el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres  $R^{12}$ , en el que cada  $R^{12}$  se selecciona entre:
- 25 i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;
- ii) alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el alquilo ( $C_1-C_6$ ) es metilo;
- iii) alcoxi ( $C_1-C_6$ ), en el que el alcoxi ( $C_1-C_6$ ) es metoxi;
- iv) haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalquilo ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;
- v) haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ), en el que el haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;
- 30 vi)  $-SF_5$ ;
- vii) cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en el que el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

En otra realización, compuestos seleccionados de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser útiles para el tratamiento de la neurodegeneración i trastornos psiquiátricos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

- 35 En determinadas realizaciones, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Niemann-Pick tipo C en un paciente, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de los mismos.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos seleccionados de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

## 5 Farmacología

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 EA están compuestas de proteína beta amiloide (A $\beta$ ). Se produce A $\beta$  cuando el precursor de la proteína amiloide (PPA) experimenta proteólisis sucesiva por  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasa (Haas y col., "Trafficking and proteolytic processing of APP". Cold Spring Harbor Perspect. Med., 2011).  $\gamma$ -Secretasa es un gran complejo de cuatro proteínas integrales diferentes, una de las cuales se ha identificado como un componente catalítico que comprende un componente inusual incluido 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, se descubrieron por primera vez como sitios de mutaciones de sentido alterado responsables de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Posteriormente, se descubrió que las proteínas de múltiples pases de membrana codificadas eran los componentes catalíticos de  $\gamma$ -secretasas, complejos de aspartil proteasa incluidos en 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, la dirección a proteínas de  $\gamma$ -secretasa para descubrimiento de fármacos se ha convertido en un objetivo principal de la investigación de la enfermedad de Alzheimer.

20 Se cree que los compuestos de la presente invención son moduladores de  $\gamma$ -secretasa y se pueden usar para tratar afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que se ha identificado que tienen actividad aumentada de  $\gamma$ -secretasa, tales como enfermedad de Niemann-Pick de tipo C; trastornos neurológicos (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; ictus; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arterioesclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada con VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, mioclonos, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad del VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y deterioro cognitivo leve); discinesia tardía; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluyendo temblores; deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome de X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastorno del sueño del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de angustia, trastorno de estrés postraumático, agorafobia y trastorno obsesivo-compulsivo); trastornos facticios (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos (incluyendo ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos anímicos (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, síndrome premenstrual (SPM), trastorno premenstrual disfórico (TPMD) y depresión posparto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y delirante); drogodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, cocaínomanía, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia de drogas); trastornos alimenticios (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de sobreingesta compulsiva, hiperfagia, obesidad, trastornos alimentarios compulsivos y pagofagia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos de daño neuronal (incluido daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; acúfenos, discapacidad auditiva y sordera parcial; y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactivo, trastorno de conducta y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Niemann Pick de tipo C; lesión cerebral; ictus; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tal como ansiedad; trastorno facticio; trastorno de control de impulsos; trastorno anímico; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; drogodependencia; trastorno alimenticio; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 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.

La revisión del texto de la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) (2000, Asociación Americana de Psiquiatría, Washington D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para trastornos descritos en el presente documento,

incluyendo los descritos en el DMS-IV y que los sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

#### Formulaciones

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual, por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

10 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen 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.

15 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 se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído.

20 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, 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 al 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 individuales 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 25 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 unitarias de dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá múltiples veces en un día (normalmente no más de 4 veces). Normalmente, se pueden usar 30 múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

35 Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse 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 al paciente. Un medicamento contiene normalmente 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.

40 Los sujetos adecuados según la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos según la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarcan mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier sexo y estar en cualquier etapa del desarrollo.

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

45 Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse como compuesto por sí solos. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

50 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 de 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.

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

55 La administración oral de una forma de dosis sólida puede ser, por ejemplo, presentada en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno una

cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la invención se combinan por lo general 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 pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

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

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

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, 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 áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención son administrados por un dispositivo transdérmico, la administración se realizará usando un parche de tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.*, 88 (10), 955-958 (1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación habitual adecuada para administración ocular u ótica puede estar 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 (p. ej., silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización en bomba que es exprimido o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (bien solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en 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 1,1,1,2,3,3,3-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 dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea adecuado.

También se pueden usar otros materiales transportadores 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 procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a procedimientos de formulación y administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. Se analiza la formulación de fármacos en, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Liberman y col., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías. El o los compuestos de la presente invención y otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico ilustrativo puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor metabotrópico de glutamato.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar simultánea, concurrente o secuencialmente. Adicionalmente, puede llevarse a cabo administración simultánea mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes vías de administración.

Las expresiones "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significa que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto modulador de  $\gamma$ -secretasa según lo 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 de manera secuencial o simultánea, en formas de dosificación separadas 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 que se va a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

(i) inhibidores de 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), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquin, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON) e INM-176;

(ii) amiloide- $\beta$  (o fragmentos del mismo), tales como  $A\beta_{1-15}$  conjugado con pan epítipo de unión a HLA DR (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106 y V-950;

(iii) anticuerpos contra amiloide- $\beta$  (o fragmentos de los 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 patentes internacionales n.º WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patentes de los Estados Unidos n.º US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las publicaciones de patentes europeas n.º EP0994728 y 1257584, y en la patente de los Estados Unidos n.º 5.750.349;

(iv) agentes inhibidores o reductores de amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y fibrilación de amiloide) tales como dimebon, davunetida, eprodisato, leuprorelina, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapso, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrina, bisnorcimserina (también conocida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) y su R-enantiómero tarenflurbilo (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco de sodio (VOLTAREN), diclofenaco de potasio, sulindaco (CLINORIL), sulfuro de sulindaco, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno de sodio (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradante de insulina (también conocida como insuliasina), el extracto de ginkgo 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)), scyllo-inositol (también conocido como scyllitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoreno, 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 para productos finales de glucación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los desvelados en la patente de los Estados Unidos N° 7.285.293, incluyendo PTI-777;

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

(vi) agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (betabloqueantes), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN),

- propranolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORCARD), 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 (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicioverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENTE, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclicina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glucopirrolato (ROBINUL);
- (viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína de sodio (PHENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex de sodio (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato de sodio (DEPAON), 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, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, 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 canales de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto original nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamilo (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, tales como 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 benzfetamina (DIDREX);
- (xiii) corticoesteroides, tales como 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 de sodio de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida de tergurida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina, tales como 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 tales como bupropión, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (también conocida como GBR-12909) y su éster de decanoato DBL-583, y amineptina;
- (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE) y clometiazol;
- (xviii) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifán, 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 los desvelados en las publicaciones de patentes de los Estados Unidos n.º US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; publicaciones de patentes internacionales n.º WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y la patente de los Estados Unidos n.º 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocido como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido sintético de proteína básica de la mielina), fumarato de dimetilo, fingolimod (también conocido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (también conocido como ABR-215062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo humano anti-IL-12; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX) y natalizumab (TYSABRI);

- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), mofetil micofenolato (CELLCEPT), micofenolato de sodio (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURINETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfafetoproteína, etanercept (ENBREL) y 4-(benciloxi)-5-[(5-undecil-2*H*-pirrol-2-iliden)metil]-1*H*,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), solo o en combinación con un inhibidor de descarboxilasa DOPA (p. ej., carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR),  $\alpha$ -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o *m*-hidroxibencilhidrazina);
- (xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tal como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxán, dextrometorfano, dextrorfano, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos 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 monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, 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), iproclocida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (xxv) agonistas del receptor muscarínico (en particular subtipo M1), tales como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencensulfonato de furtretonio, *p*-toluenosulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);
- (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliase, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprina, oxima de 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona, desmoteplasa, anantibant, astaxantina, neuropéptido NAP (p. ej., AL-108 y AL-208; ambos Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, ispronclina, bis(4- $\beta$ -D-glucopirano-siloxibencil)-2- $\beta$ -D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilclorina B o DHB), formobactina, xaliprodeno (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufentón (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACTION), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), édaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos 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- $\beta$ -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (también conocido como MC-1), microplasmína, S-18986, piclozotán, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), estilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research) y zonampanel;
- (xxvii) agonistas del receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropión, 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;
- (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboksetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropión (WELLBUTRIN) y radaxafina;
- (xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo, pero sin limitación, (a) inhibidores de PDE1 (p. ej., vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y los desvelados en la patente de los Estados Unidos n.º 6.235.742), (b) inhibidores de PDE2 (p. ej., eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, y los descritos en la patente de los Estados Unidos n.º 6.174.884), (c) inhibidores de PDE3 (p. ej., anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, paragrelilo y pimobendán), (d) inhibidores de PDE4 (p. ej., apremilast, ibudilast, roflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimilast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (también conocida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818 o mesembrina) y (e) inhibidores de PDE5 (p. ej., sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, lodenafil, mirodenafil, DA-8159 y los desvelados en las solicitudes de patentes internacionales 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 (p. ej., BAY 73-6691 (Bayer AG) y los desvelados en las publicaciones de patentes de los Estados Unidos 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)-1H-pirazol-3-il]fenoxi]metil)quinolina (PF-2545920) y SCH-1518291, y (j) inhibidores de PDE11;
- (xxx) quinolinas, tales como quinina (incluido su clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, sales de bisulfato y gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxiclороquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM) y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUIN);
- (xxxi) inhibidores de  $\beta$ -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 ( $N^2$ -acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (también conocida como E64d) y CA074Me;
- (xxxii) inhibidores y moduladores de  $\gamma$ -secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1(S)-(hidroximetil)butil]bencenosulfonamida;
- (xxxiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, lecozotán;
- (xxxiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT<sub>2C</sub>), tales como vabicaserina y ziconapina;
- (xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT<sub>4</sub>), tales como PRX-03140 (Epix);
- (xxxvi) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT<sub>6</sub>), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (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);
- (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, milnaciprán (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina, neuralstem y tesofensina;
- (xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) y AIT-082 (NEOTROFIN);
- (xxxix) Inhibidores del transportador-1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600 y ORG-26041;
- (xl) Moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327 y *N*-{(3S,4S)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahydrofurano-3-il}propano-2-sulfonamida;

y similares.

También se proporcionan kits que son adecuados para su uso en la realización de 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 recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes 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.

Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos rutinarios 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, pero sin limitación, los que se describen a continuación.

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 que se describen 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 en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, los cuales están incorporados por referencia en el presente documento.

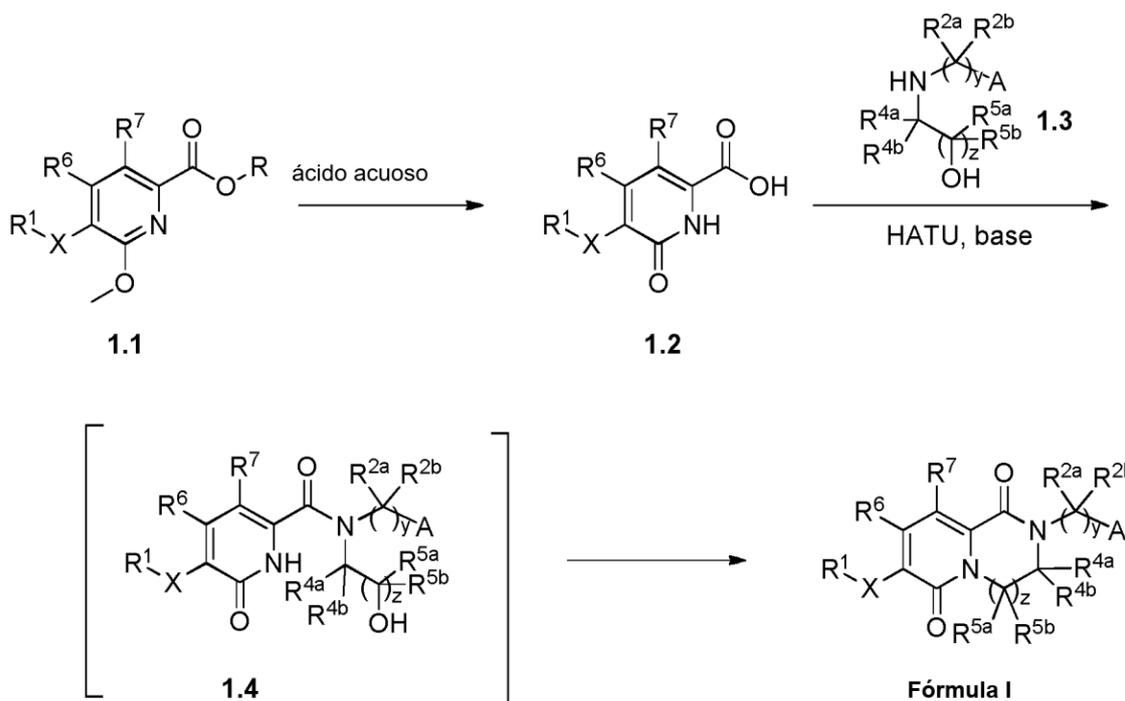
Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción que se analizan seguidamente en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento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

Se entenderá por un experto en la materia que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas, y no pretenden corresponderse necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Estos no limitan el ámbito de la invención de ninguna manera.

### Esquemas

- 5 Cuando los intermediarios usados para sintetizar compuestos de la presente invención incorporan un centro básico, sus sales de adición de ácido adecuadas pueden emplearse en rutas sintéticas. Tales sales de adición adecuadas incluyen, pero sin limitación, las obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, yodhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, nítrico, carbónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, etanosulfónico, fumárico, láctico, maleico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, pero sin limitación, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos.
- 15 Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, lactato, maleato, fumarato, benzoato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, adipato, butirato, alcanforato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, 3-fenilpropionato, pivalato y undecanoato.
- 20 Asimismo, cuando los intermediarios usados para preparar los compuestos de la invención portan un resto ácido, pueden emplearse sales adecuadas de los mismos para la síntesis. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de litio, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como aminas o cationes de amonio cuaternario. Las sales orgánicas de tales intermediarios ácidos pueden estar hechas de aminas primarias, secundarias o terciarias, tales como metilamina, dietilamina, etilendiamina o trimetilamina. Las aminas cuaternarias pueden prepararse por reacción de aminas terciarias 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 arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Esquema 1

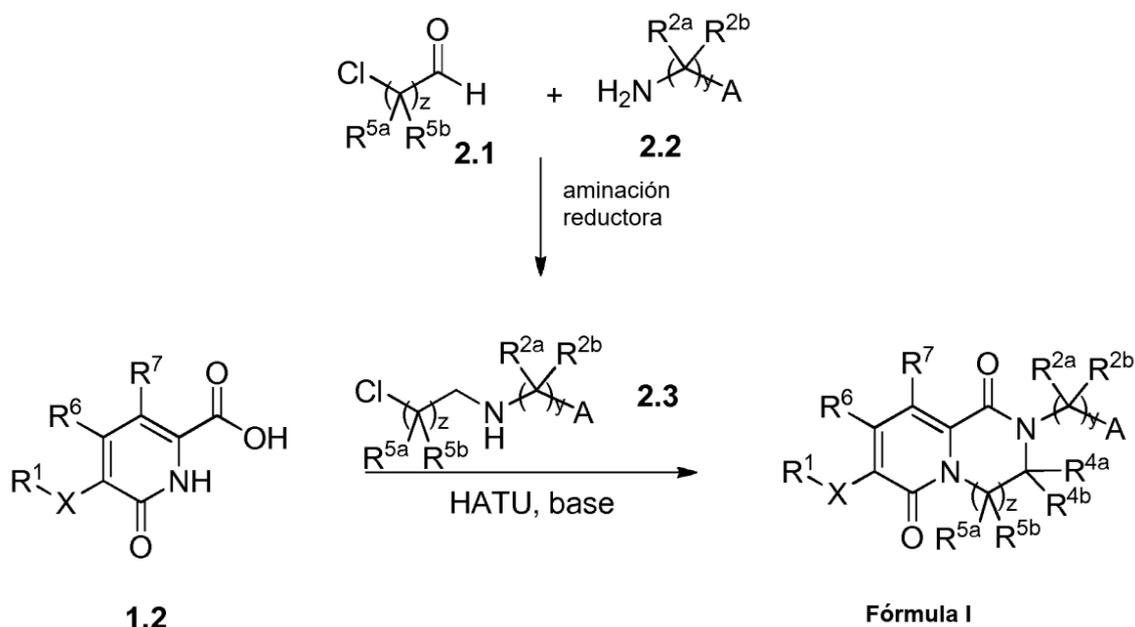


30 El esquema 1 anterior ilustra una secuencia sintética para la preparación de compuestos representados por la Fórmula I. En la etapa inicial de la síntesis, como se representa, un éster apropiado de un compuesto de Fórmula 1.1, en la que R, típicamente un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como metilo, etilo, *terc*-butilo y similares, se calienta en presencia de un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico para formar el ácido de piridinona correspondiente de Fórmula 1.2. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R<sup>1</sup>-X, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de Fórmula 1.1 deben estar representados por los mismos restos que se

desean en el producto final o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 1 puede prepararse utilizando el Esquema de reacción 1, en el que  $R^1$  está representado por metilo, X está representado por imidazolilo y  $R^6$  y  $R^7$  de Fórmula 1.1 están cada uno representados por hidrógeno.

5 A continuación, el intermedio ácido de Fórmula 1.2 se somete a un acoplamiento de amida y una reacción de ciclación *in situ* con un amino alcohol de Fórmula 1.3 usando un reactivo de acoplamiento de amida apropiado, tal como HATU [Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio]. La reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina y en un disolvente, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida. Durante esta etapa, y y z de Fórmula 1.3 deben estar representados por un número entero como se desee en el producto final, y los sustituyentes A,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final, o una variación protegida de los mismos. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 1 puede prepararse utilizando el Esquema de reacción 1, en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ , y  $R^{5b}$  son cada uno hidrógeno, cada uno de y y z son 1, y A representa 6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-ilo.

Esquema 2

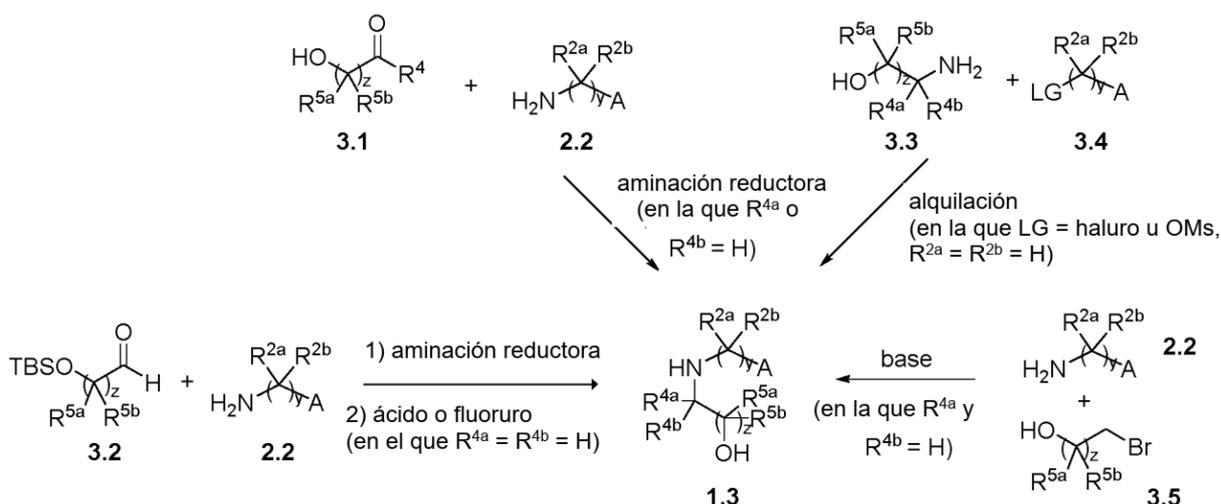


15 en la que  $R^{4a} = R^{4b} = \text{H}$

El esquema 2 anterior ilustra otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de Fórmula I. La reacción de un cloroaldehído de Fórmula 2.1 y una amina de Fórmula 2.2 usando uno de los muchos protocolos de aminación reductora conocidos por los expertos en la materia proporciona la cloroalquilamina del compuesto 2.3. Por ejemplo, esta reacción puede realizarse usando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como metanol. Durante esta etapa, z del cloroaldehído de Fórmula 2.1 e y de la amina de Fórmula 2.2 deben estar representados por un número entero como se desee en el producto final. Los sustituyentes  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  de Fórmula 2.1 y los sustituyentes A,  $R^{2a}$ , y  $R^{2b}$  de la amina de Fórmula 2.2 también deberían estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final, o una variación protegida de los mismos.

25 Tras la purificación, la cloroalquilamina resultante de Fórmula 2.3 puede aislarse y almacenarse como su sal clorhidrato. Después, puede prepararse el compuesto final de Fórmula I tratando una mezcla de la cloroalquilamina de Fórmula 2.3, el ácido de Fórmula 1.2 (Esquema 1) y una base, tal como N,N-diisopropiletilamina con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como BOP-Cl [cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico], T3P [2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrinofosfinano] o HATU (preferentemente HATU) en un disolvente, tal como diclorometano. Durante esta etapa los sustituyentes  $R^1$ -X,  $R^6$  y  $R^7$  de Fórmula 1.2 deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del mismo.

Esquema 3



El esquema 3 anterior representa varias secuencias sintéticas para la preparación del aminoalcohol de Fórmula 1.3, que puede ser fácilmente imaginado y desarrollado por un experto en la materia. Por ejemplo, el aminoalcohol de Fórmula 1.3 puede prepararse llevando a cabo una aminación reductora de una cetona de Fórmula 3.1 con una amina de Fórmula 2.2 usando uno de los muchos procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

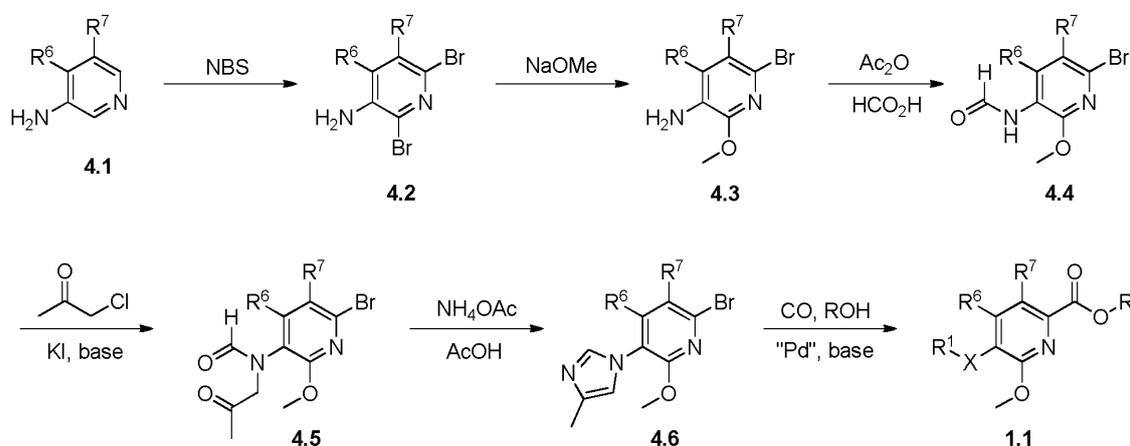
Otro procedimiento implica la aminación reductora de un aldehído de Fórmula 3.2 con una amina de Fórmula 2.2, seguido de la retirada del grupo protector TBS mediante el uso de un procedimiento adecuado que incluye el tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico o fluoruro de tetrabutilamonio.

Otro procedimiento para la síntesis de un aminoalcohol de Fórmula 1.3 implica la alquilación de una amina de Fórmula 3.3 con un haluro o mesilato de Fórmula 3.4.

Otro procedimiento más implica la alquilación de una amina de Fórmula 2.2 con un bromoalcohol de Fórmula 3.5. Los procedimientos de síntesis para varias aminas de Fórmula 2.2, así como los procedimientos alternativos de preparación de aminoalcoholes de Fórmula 1.3, se ejemplifican en la Sección Experimental.

Una persona experta en la materia, utilizando estas divulgaciones en combinación con lo que comúnmente se conoce en la técnica, puede generalizar aún más esas síntesis para permitir el acceso a una amplia variedad de aminas de Fórmula 2.2 y aminoalcoholes de Fórmula 1.3, incluyendo pero sin limitación variaciones en las cuales y z están representadas por un número entero como se desea en el producto final, y los sustituyentes A, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> están representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del mismo.

Esquema 4

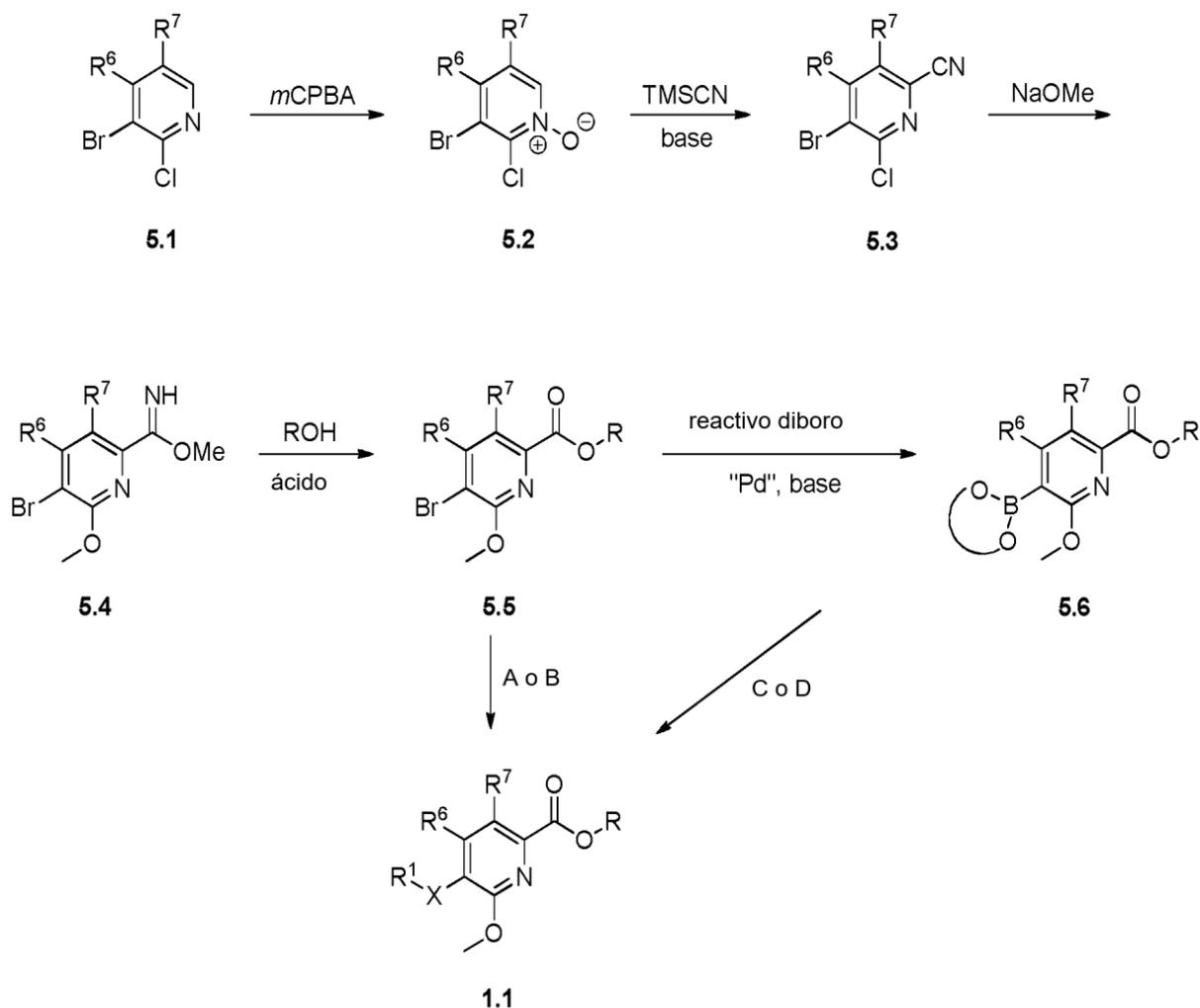


en la que R<sup>1</sup>-X = 4-metilimidazol-1-ilo

El Esquema 4 ilustra una secuencia sintética para la preparación de compuestos de Fórmula 1.1 en la que R<sup>1</sup>-X = 4-metilimidazol-1-ilo. Un compuesto de 3-aminopiridina de Fórmula 4.1 se broma usando N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente, tal como una mezcla de dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del

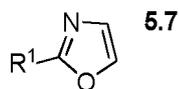
5 mismo. El producto intermedio resultante de Fórmula 4.2 se calienta después con metóxido sódico en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto metoxi de Fórmula 4.3. Después, el intermedio de Fórmula 4.3 se trata con una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico para proporcionar una formamida de Fórmula 4.4, la cual se alquila con cloroacetona en presencia de yoduro potásico y una base, tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida. Después, el intermedio resultante de Fórmula 4.5 se calienta en presencia de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en ácido acético para formar el derivado de imidazol de Fórmula 4.6. Finalmente, el compuesto de Fórmula 1.1 puede prepararse sometiendo al intermedio de Fórmula 4.6 a una reacción de carbonilación/esterificación. Esta transformación puede realizarse calentando una solución de el compuesto de bromo de Fórmula 4.6 y una base, tal como trietilamina en un disolvente de alcohol apropiado ("ROH"), en el que R es normalmente un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), tal como metanol o etanol, en una atmósfera de CO en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -diclorometano {complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), diclorometano} para proporcionar el éster de Fórmula 1.1.

Esquema 5

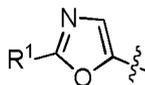


15 A) Acoplamiento de Suzuki:  $\text{R}^1\text{X-B}(\text{OH})_2$ , "Pd", base

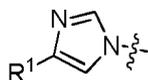
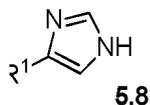
B) activación CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros, tales como



proporciona compuestos de Fórmula 1.1 en la que  $\text{R}^1\text{-X-}$  es



C) Acoplamiento de Chan-Lam:  $\text{Cu}_2\text{O}$  o  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , heteroarilos de 5 miembros tales como, proporcionan compuestos de Fórmula 1.1 en la que  $\text{R}^1\text{-X}$  es



D) Acoplamiento de Suzuki:  $\text{R}^1\text{X-Br}$ , "Pd", base en la que X = un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros

5 El Esquema 5 anterior representa secuencias sintéticas alternativas para la preparación de compuestos de Fórmula 1.1. En una primera etapa, un derivado de piridilo de Fórmula 5.1 se oxida con un agente oxidante, tal como *m*CPBA [ácido 3-cloroperóxibenzoico] en un disolvente adecuado, tal como dicloroetano para proporcionar el N-óxido correspondiente de Fórmula 5.2. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  de Fórmula 5.1 están representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del mismo. Después

10 se calienta el N-óxido de Fórmula 5.2 en presencia de TMSCN [cianuro de trimetilsililo] y una base, tal como trietilamina en un disolvente, tal como acetonitrilo para proporcionar el intermedio de nitrilo de Fórmula 5.3. El éster correspondiente puede prepararse a partir de la Fórmula 5.3 en dos etapas sometiendo la Fórmula 5.3 a metóxido sódico en un disolvente, tal como THF, seguido de tratamiento con un disolvente alcohólico apropiado ("ROH"), en el que R es normalmente un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), tal como metilo, etilo y similares, y un ácido, tal como ácido clorhídrico. El

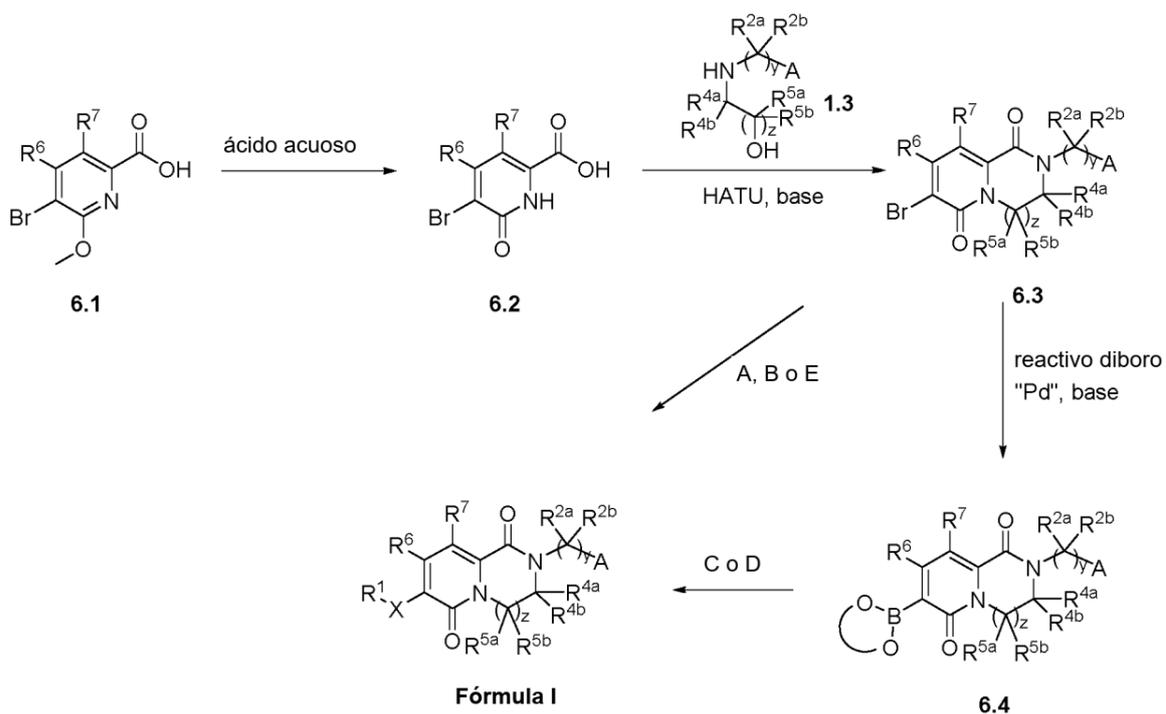
15 éster de Fórmula 5.5 es un intermedio versátil que permite la introducción de una variedad de heterociclos  $\text{R}^1\text{-X}$ . Por ejemplo, la Fórmula 5.5 puede someterse a un acoplamiento de Suzuki con un ácido heteroarilborónico, usando procedimiento bien conocidos por los expertos en la materia [véase Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695]. Como alternativa, el compuesto de Fórmula 5.5 puede acoplarse a un heterociclo X usando un enfoque de arilación directo [véase D. Lapointe y col., J. Org. Chem. 2011, 76, 749-759 y referencias en el mismo]. Por ejemplo, 5.5 puede

20 acoplarse a 2-metil-1,3-oxazol [Formula 5.7 en la que  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ] calentándose en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dímero de cloruro de alilpaladio y una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, para proporcionar el intermedio de Fórmula 1.1 en la que  $\text{R}^1\text{-X} = 2\text{-metil-1,3-oxazol-5-ilo}$ .

Como alternativa, el compuesto de Fórmula 5.5 puede convertirse en el correspondiente boronato de Fórmula 5.6, usando un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un reactivo de diboro, tal como 5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano en presencia de acetato de potasio y un catalizador de paladio, tal como  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  diclorometano en un disolvente, tal como 1,4-dioxano. El intermedio boronato resultante de Fórmula 5.6 puede a su vez someterse a un acoplamiento de Suzuki con un haluro de heteroarilo para proporcionar el compuesto final de Fórmula 1.1. Otro procedimiento para la introducción de un heterociclo X implica el uso de un acoplamiento Chan-Lam [véase Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865, y Synthesis 2008, 5, 795-799]. Por ejemplo, el boronato de Fórmula 5.6 puede

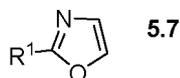
30 acoplarse a un imidazol sustituido de Fórmula 5.8 calentándose con una fuente de cobre adecuada, tal como óxido de cobre (I) o acetato de cobre (II) en un disolvente, tal como metanol en presencia de aire para proporcionar el intermedio de Fórmula 1.1 en la que X = imidazol-1-ilo.

#### Esquema 6

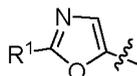


A) Acoplamiento de Suzuki:  $R^1X-B(OH)_2$ , "Pd", base

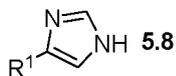
B) activación CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros, tales como



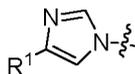
5 proporciona compuestos de Fórmula I en la que  $R^1-X$  es



C) Acoplamiento de Chan-Lam:  $Cu_2O$  o  $Cu(OAc)_2$ , heteroarilos de 5 miembros, tales como



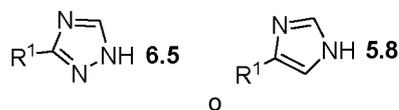
proporciona compuestos de Fórmula I en la que  $R^1-X$  es



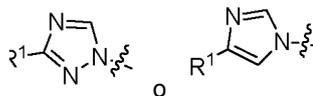
10

D) Acoplamiento de Suzuki:  $R^1X-Br$ , "Pd", base en la que X = un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros

E) Base, y un heteroarilo tal como



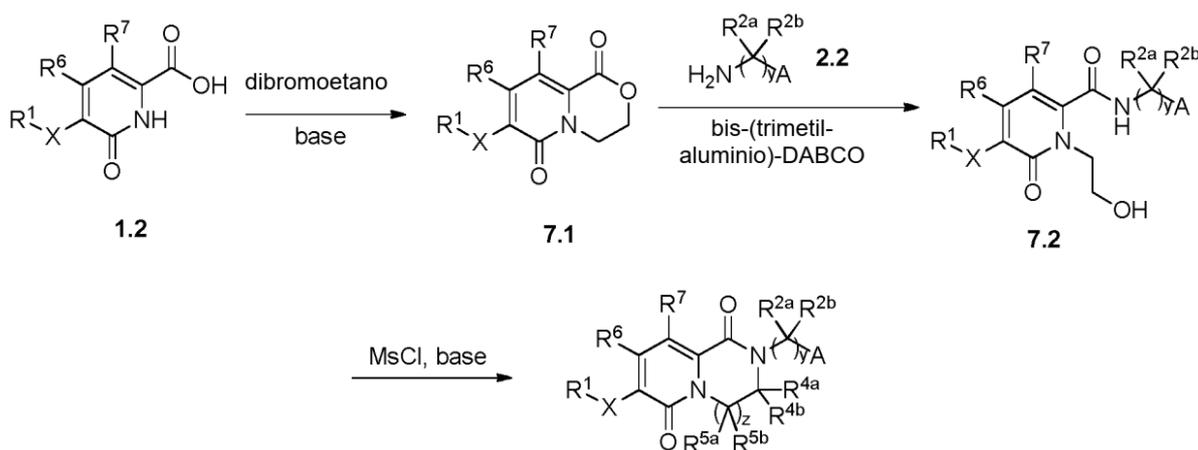
proporciona compuestos de Fórmula I en la que  $R^1-X$  es



El Esquema 6 anterior ilustra aún otro conjunto de secuencias sintéticas para la preparación de compuestos de Fórmula I. La etapa inicial comienza calentando el compuesto de Fórmula 6.1 en un ácido, tal como ácido clorhídrico para proporcionar el intermedio de ácido piridinona de Fórmula 6.2. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de Fórmula 6.1 están representados por los mismos restos que se desean en el producto final, o una variación protegida del mismo. A continuación, el ácido de Fórmula 6.2 puede someterse a una reacción de acoplamiento/ciclación con un aminoalcohol de Fórmula 1.3 (Esquema 1) para proporcionar un intermedio de Fórmula 6.3 usando la química descrita en el Esquema 1. Durante esta etapa, y y z de Fórmula 1.3 deben estar representados por un número entero como se desee en el producto final, y los sustituyentes A, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final, o una variación protegida del mismo.

El compuesto final, la Fórmula I, después puede formarse directamente a partir de la Fórmula 6.3 o mediante el boronato de la Fórmula 6.4, usando las estrategias discutidas en el Esquema 5. Como alternativa, los compuestos de Fórmula I en la que el heterociclo X está unido al anillo de piridinona a través de un enlace C-N pueden formarse por sustitución aromática nucleofílica. Por ejemplo, el triazol de Fórmula 6.5 puede acoplarse a la Fórmula 6.3 calentando en presencia de una base, tal como carbonato potásico y un disolvente, tal como DMSO para proporcionar el compuesto final de Fórmula I en la que X = triazol-1-ilo.

Esquema 7

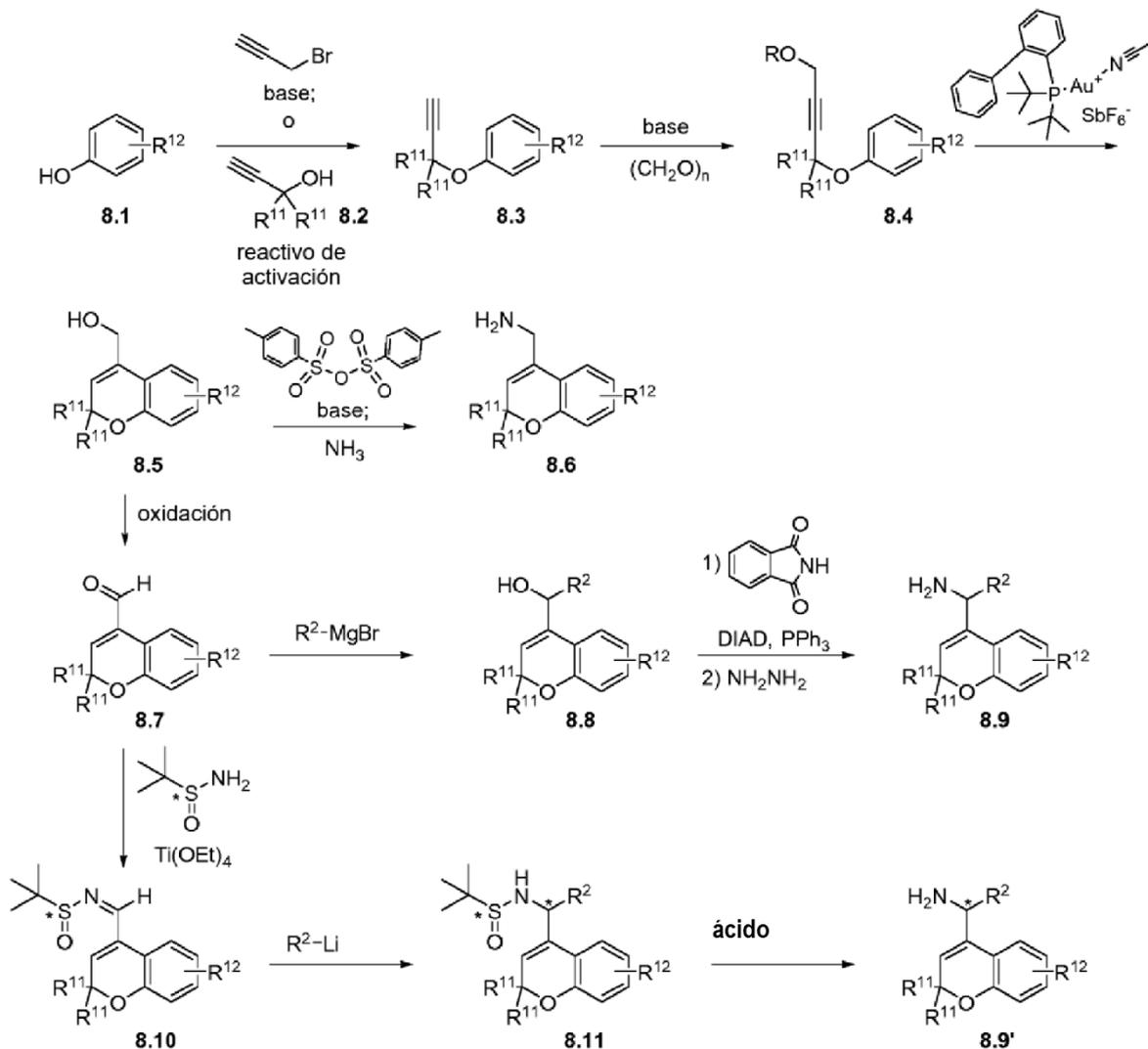


Fórmula I, en la que z = 1, y  
R<sup>4a</sup> = R<sup>4b</sup> = R<sup>5a</sup> = R<sup>5b</sup> = H

El Esquema 7 ilustra otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de Fórmula I, en la que z = 1 y R<sup>4a</sup> = R<sup>4b</sup> = R<sup>5a</sup> = R<sup>5b</sup> = H. El procedimiento implica calentar una mezcla de un compuesto de Fórmula 1.2 (Esquema 1), dibromoetano y una base, tal como carbonato de cesio en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida para proporcionar el intermedio de lactona de Fórmula 7.1. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> de Fórmula 1.2 están representados por los mismos restos que se desean en el producto final, o una variación protegida del mismo. La lactona de Fórmula 7.1 se puede hacer reaccionar con una amina de Fórmula 2.2 (Esquema 2) en presencia de un reactivo, tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) o aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano en un disolvente, tal como THF para proporcionar el alcohol amida de Fórmula 7.2. Durante esta etapa, y de Fórmula 2.2 (Esquema 2) debe estar representado por un número entero como se desee en el producto final, y los sustituyentes A, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida de los mismos. Este intermedio, a su vez, puede hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente tal como THF, seguido de tratamiento con una base, tal como 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD) para proporcionar el compuesto de Fórmula I en la que z = 1 y R<sup>4a</sup> = R<sup>4b</sup> = R<sup>5a</sup> = R<sup>5b</sup> = H. Como alternativa, el cierre del anillo puede llevarse a cabo de manera gradual convirtiendo primero el alcohol de Fórmula 7.2 en el cloruro correspondiente mediante tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de desprotonación de la amida NH con una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio para proporcionar el compuesto final de Fórmula I. Como alternativa, pueden tratarse una solución de lactama 7.1 y amina 2.2 en N,N-dimetilformamida con 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina en N,N-dimetilformamida para formar el intermedio 7.2, el cual después se convierte directamente a la Fórmula I mediante la adición de trifluoroacetato de etilo.

## Esquema 8

## Esquema 8



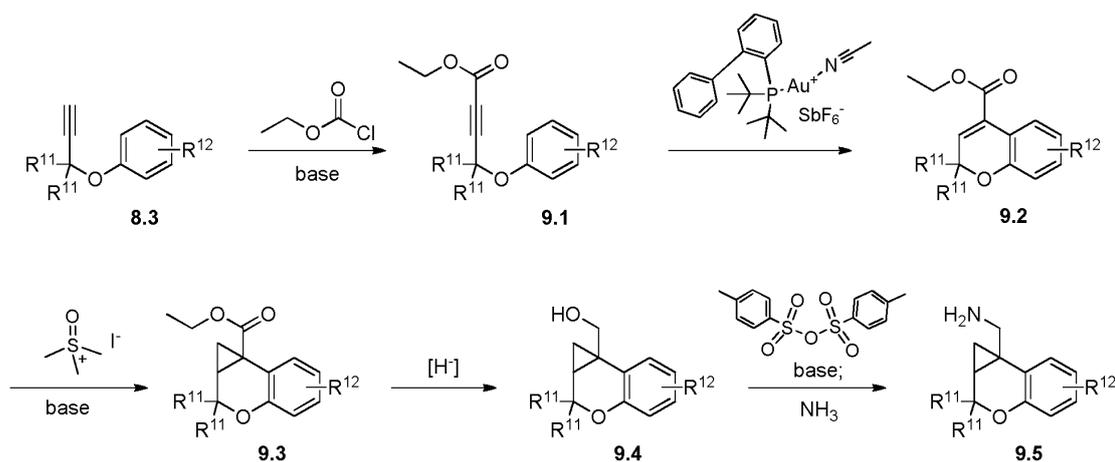
Los expertos en la materia pueden imaginar fácilmente diversos procedimientos para la preparación de parejas de acoplamiento de amina de la Fórmula general 2.2 (Esquema 2). En la sección experimental se describen diversos procedimientos sintéticos que pueden generalizarse para proporcionar muchas parejas de acoplamiento análogos de la Fórmula general 2.2. El Esquema 8 destaca un subconjunto de posibles enfoques sintéticos para los socios de acoplamiento de amina específicos 8.6, 8.9 y 8.9', que incorporan un sistema de anillo de cromeno. Las síntesis comienzan con la alquilación de un fenol adecuadamente sustituido de Fórmula 8.1. En el caso en el que ambos sustituyentes  $R^{11}$  sean átomos de hidrógeno, la alquilación puede llevarse a cabo con 3-bromoprop-1-eno en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida y una base, tal como carbonato de cesio para proporcionar un propargil éter de Fórmula general 8.3. Como alternativa, la instalación de la unidad de propargilo se puede lograr mediante una reacción de Mitsunobu con but-2-in-1,4-diol para generar directamente el alcohol propargílico de Fórmula 8.4 en la que  $R = H$ . En otros casos, cuando los sustituyentes  $R^{11}$  no son hidrógeno, el fenol 8.1 puede alquilarse con un derivado de alcohol propargílico 8.2 adecuadamente sustituido en presencia de reactivos activadores, tales como anhídrido trifluoroacético, cloruro de cobre (II) y una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. El propargil éter resultante del Fórmula general 8.3 puede tratarse después con una base, tal como n-butil litio en un disolvente, tal como THF seguido de alquilación con paraformaldehído para proporcionar el 8.4 en el que  $R = H$ . Como alternativa, la mezcla de reacción puede tratarse posteriormente con cloruro de acetilo para proporcionar el 8.4 en el que  $R =$  acetato. El intermedio de propargil éter de Fórmula general 8.4 puede después someterse a una ciclación para proporcionar el intermedio de cromeno de Fórmula 8.5. Esta transformación puede llevarse a cabo usando una variedad de condiciones que incluyen pero no se limitan a las ejemplificadas en la Sección experimental. Por ejemplo, el derivado de propargil éter 8.4 puede tratarse con un

catalizador, tal como hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano o diclorometano. En el caso en el que R = acetato, después, este grupo protector se escinde fácilmente mediante la adición de metanol y una base, tal como carbonato potásico para proporcionar el derivado de cromeno **8.5**. La conversión del alcohol primario de **8.5** en la amina **8.6** puede lograrse mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, **8.5** puede tratarse con anhídrido p-toluenosulfónico en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente, tal como diclorometano para proporcionar el derivado de p-toluenosulfonato correspondiente, que a su vez se trata con una solución de amoniaco en metanol para proporcionar la amina de Fórmula **8.6**. Como alternativa, el alcohol **8.5** puede hacerse reaccionar con el iluro obtenido a partir de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente, tal como diclorometano, seguido de tratamiento con amoniaco metanólico, para proporcionar la amina **8.6**.

El derivado de alcohol de cromano de Fórmula **8.5** puede oxidarse al aldehído **8.7** correspondiente usando una de varias condiciones de oxidación. Por ejemplo, puede tratarse **8.5** con peryodinato de Dess-Martin en un disolvente, tal como diclorometano. El aldehído resultante de Fórmula **8.7** se trata después con un reactivo organometálico adecuadamente sustituido para instalar el sustituyente R<sup>2</sup>. Por ejemplo, el aldehído **8.7** puede tratarse con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de metilmagnesio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano para proporcionar el derivado de alcohol **8.8** en el que R<sup>2</sup> = metilo. La conversión de la funcionalidad del alcohol en **8.8** a la amina **8.9** puede llevarse a cabo usando uno de varios procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una reacción de Mitsunobu de **8.8** con ftalimida usando trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en un disolvente, tal como THF se sigue después por un tratamiento con hidrazina en un disolvente, tal como etanol para proporcionar la amina racémica de Fórmula **8.9**. Los enantiómeros de la amina **8.9** pueden separarse usando HPLC preparativa quiral. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse después de la conversión a la Fórmula **1**.

La preparación del enantiómero individual **8.9'** también puede realizarse a través de intermedios de Fórmula **8.10** y **8.11**. El aldehído **8.7** puede convertirse a la sulfenamida **8.10** por tratamiento con un enantiómero individual de 2-metil-2-propanosulfamida y un ácido de Lewis, tal como etóxido de titanio (IV) en un disolvente, tal como THF. Después, se trata la sulfenamida resultante de Fórmula **8.10** con un reactivo organometálico adecuadamente sustituido, tal como metillitio en un disolvente, tal como THF para instalar el sustituyente R<sup>2</sup> y proporcionar **8.11**. Finalmente, el auxiliar quiral de sulfenamida de **8.11** puede retirarse por exposición al ácido clorhídrico en un disolvente, tal como 1,4-dioxano para proporcionar la amina enantioenriquecida de Fórmula **8.9'**. El exceso enantiomérico puede potenciarse mediante separación usando HPLC preparativa quiral. Durante cualquiera de las etapas descritas anteriormente, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 1 puede prepararse utilizando el Esquema 1, en el que cada R<sup>11</sup> es un grupo metilo y R<sup>12</sup> representa dos sustituyentes, uno de los cuales es cloro y el otro es flúor.

Esquema 9



Los expertos en la materia pueden imaginar múltiples procedimientos para la preparación de parejas de acoplamiento de amina de la Fórmula general **2.2** (Esquema 2). El esquema 9 representa un enfoque sintético para un intermedio de amina de Fórmula **9.5**. Comenzando con el intermedio propargil éter de Fórmula **8.3**, la desprotonación con una base, tal como *n*-butil litio en un disolvente, tal como THF, seguido de acilación con cloroformiato de etilo, proporciona un alquinoato de Fórmula **9.1**. Durante esta etapa inicial, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> deben estar representados por los mismos restos que se desean en el producto final o una variación protegida del mismo. El intermedio de Fórmula **9.1** puede sufrir ciclación por exposición a hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano o diclorometano. El intermedio de cromeno resultante de Fórmula **9.2** se somete después a ciclopropanación por exposición a yoduro de trimetilsulfoxonio y una base, tal como *tert*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar el derivado de éster ciclopropilcromano **9.3**. La reducción de **9.3** al alcohol correspondiente puede llevarse a cabo usando un agente reductor adecuado, tal como hidruro de

diisobutilaluminio en un disolvente, tal como THF. Un procedimiento alternativo para la preparación del compuesto intermedio de alcohol ciclopropílico **9.4** es someter al compuesto intermedio de alcohol de cromo de Fórmula **8.5** a ciclopropanación usando diyodometano y dietilzinc en un disolvente, tal como diclorometano. Finalmente, la conversión del alcohol **9.4** en la amina **9.5** puede lograrse mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, **9.4** puede tratarse con anhídrido p-toluenosulfónico en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente, tal como diclorometano para proporcionar el derivado de p-toluenosulfonato correspondiente, el cual a su vez se trata con una solución de amoníaco en metanol para proporcionar la amina de Fórmula **9.5**. Como alternativa, el alcohol **9.4** puede hacerse reaccionar con el iluro obtenido a partir de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un disolvente, tal como diclorometano, seguido de tratamiento con amoníaco metanólico para proporcionar la amina **9.5**. Los enantiómeros de la amina **9.4** pueden separarse usando HPLC preparativa quiral. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse después de la conversión a la Fórmula I.

#### Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

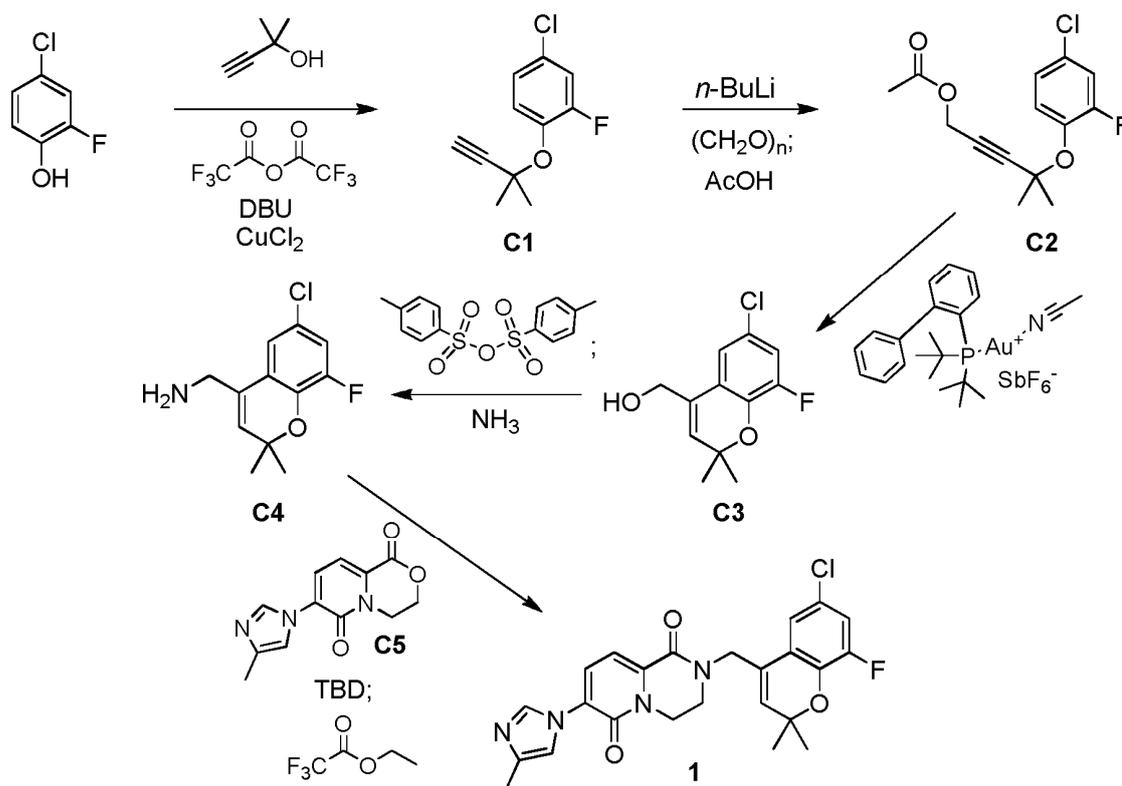
Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, solos o junto con otras técnicas conocidas generalmente en la materia.

Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se usaron de forma general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional. Se emplearon disolventes anhidros cuando resultó adecuado, por lo general, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. 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,  $\delta$ ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados utilizados. En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar enantiómeros de determinados compuestos de la invención. En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con rotación en sentido horario se designó como el enantiómero (+) y un enantiómero con rotación en sentido antihorario se designó como enantiómero (-).

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

#### Ejemplo 1

*2-[(6-Cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (1)*



**Etapas 1. Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-1-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxi]benceno (C1).**

Una solución de 2-metilbut-3-in-2-ol (5,0 ml, 51,6 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 97 %, 10,5 ml, 68,1 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se enfrió de -5 °C a -10 °C en un baño de hielo-sal. se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (7,3 ml, 51,4 mmol) durante 30 minutos, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción interna <1 °C durante el transcurso de la adición. Esta solución se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. En un matraz separado, una solución de 4-cloro-2-fluorofenol (3,6 ml, 34 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se enfrió de -5 °C a -10 °C en un baño de hielo-sal. Se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (97 %, 9,3 ml, 60,3 mmol) y cloruro de cobre (II) (23 mg, 0,17 mmol). Después, la solución que contenía el 2-metilbut-3-in-2-ol se añadió gota a gota a través de una cánula durante 15 minutos, mientras que se mantenía la mezcla de reacción a -5 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 3 horas, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después de lo cual se concentró al vacío para retirar la mayoría del acetonitrilo. El residuo se vertió sobre un lecho de gel de sílice sobre una capa delgada de tierra de diatomeas y se eluyó con heptano (250 ml). La concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el producto; como este material era ligeramente volátil, no se colocó en una línea de vacío. Según el análisis mediante RMN <sup>1</sup>H, el producto contenía un 16 % de heptano en peso. Rendimiento: 6,24 g, 24,6 mmol (corregido para heptano), 72 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 1,66 (s, 6H).

**Etapas 2. Síntesis de acetato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-4-metilpent-2-in-1-ilo (C2).**

Se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 7,11 ml, 17,8 mmol) durante 5 minutos a una solución a -78 °C de C1 (3,0 g, 12 mmol, corregido para un 16 % de contaminante de heptano por peso) en tetrahidrofurano (60 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a -78 °C. Se añadió paraformaldehído (0,534 g, 17,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se enfrió a -78 °C, se trató con cloruro de acetilo (1,28 ml, 17,7 mmol), se agitó durante 10 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 800 mg, 2,81 mmol, 23 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (dd, J = 8,7, 8,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

**Etapas 3. Síntesis de (6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metanol (C3).**

Se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I) (21,6 mg, 28,0 μmol) a una solución de C2 (800 mg, 2,81 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina]oro (I)

(21,6 mg, 28,0  $\mu$ mol) adicional y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 volúmenes) y se trató con carbonato potásico (5 equivalentes). Después de 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 40 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color ámbar. Rendimiento: 395 mg, 1,63 mmol, 58 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,97-7,02 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

*Etapas 4. Síntesis de 1-(6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metanamina (C4).*

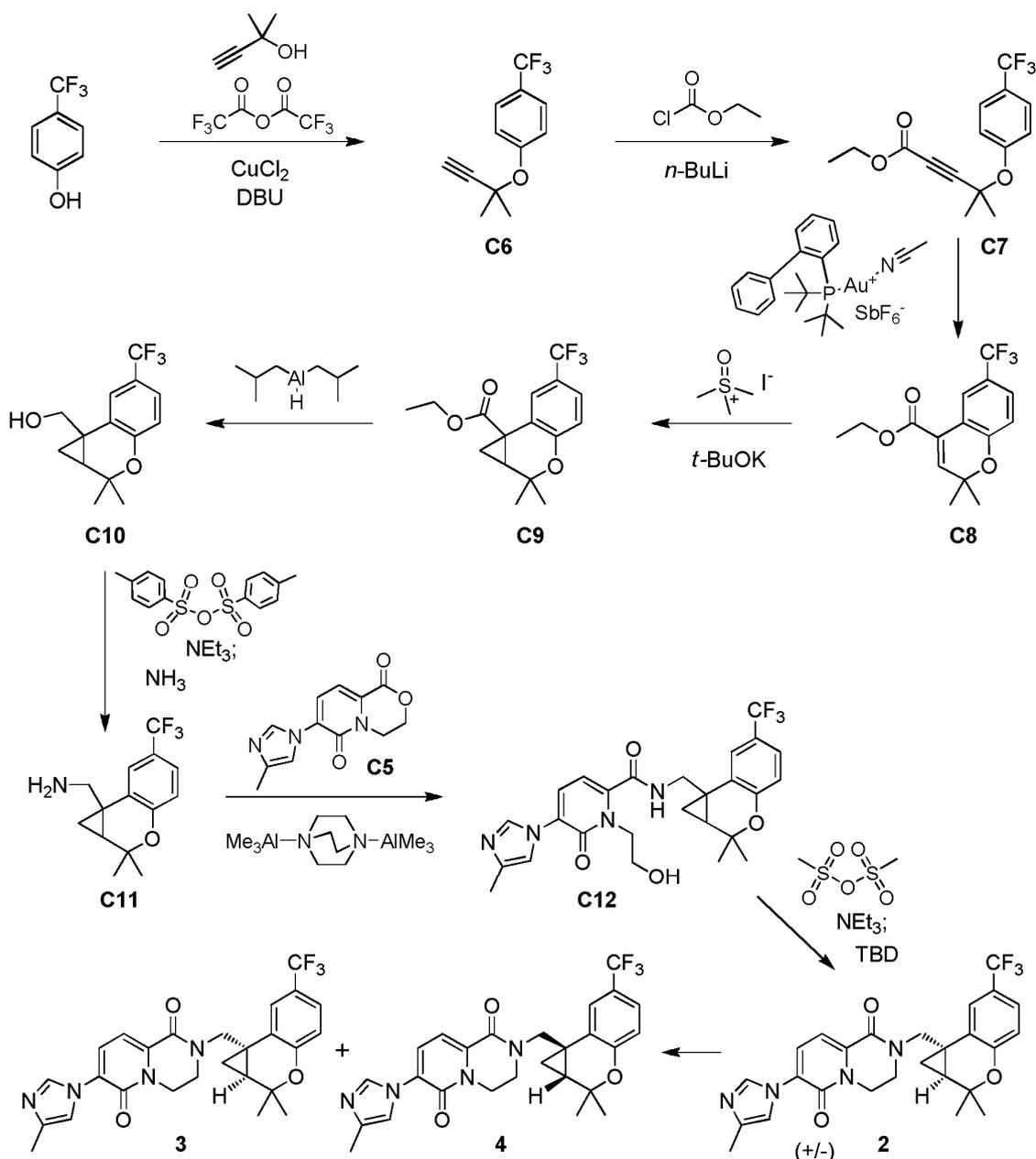
Una solución de **C3** (100 mg, 0,412 mmol) y anhídrido p-toluenosulfónico (202 mg, 0,619 mmol) en diclorometano (2 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con trietilamina (96 %, 0,12 ml, 0,83 mmol). Después de 10 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de amoníaco en metanol (7 M, 5 ml) y la agitación se continuó durante 16 horas. Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el residuo se repartió entre éter dietílico y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,94-7,02 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

*Etapas 5. Síntesis de 2-[(6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (1).*

El compuesto **C4** (de la etapa previa, <0,412 mmol) y 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazin-1,6-diona (**C5**, véase C. W. am Ende y col., Sol. Int. PCT 2012131539, 4 de oct., 2012) (132 mg, 0,538 mmol) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (0,4 ml). Se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (TBD, 91,0 mg, 0,621 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; después se añadió gota a gota trifluoroacetato de etilo (0,247 ml, 2,07 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Después de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se diluyó con agua (2 ml) y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua (2 x 2 ml) y con éter dietílico (2 x 2 ml). La trituración con una mezcla 1:2 de acetato de etilo y éter dietílico proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 61,6 mg, 0,131 mmol, 32 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 469,1, 471,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

*Ejemplos 2, 3 y 4*

*rel-2-[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (2), 2-[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazine-1,6-diona (3) y 2-[(1aR,7bR)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (4)*



**Etapas 1. Síntesis de 1-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxi]-4-(trifluorometil)benceno (C6).**

El producto se sintetizó a partir de 4-(trifluorometil)fenol usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C1** en el Ejemplo 1. Rendimiento: 88,6 g (corregido para un 13 % heptano residual por peso), 388 mmol, 78 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d a,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,30 (d a,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 2,63 (s, 1H), 1,70 (s, 6H).

**Etapas 2. Síntesis de 4-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]pent-2-inoato de etilo (C7).**

Se añadió gota a gota  $n$ -butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 16,0 ml, 40,0 mmol) a una solución a  $-78$  °C de **C6** (8,2 g, corregido para un 13 % de contaminante de heptano por peso, 36 mmol) en tetrahidrofuran (100 ml), mientras que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de  $-60$  °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a  $-78$  °C, después de lo cual se añadió gota a gota cloroformato de etilo (97 %, 5,30 ml, 53,7 mmol), a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de  $-70$  °C. Después de 15 minutos a  $-78$  °C, la mezcla de reacción se calentó a  $0$  °C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) a  $0$  °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el cual se diluyó con *tert*-butil metil éter (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 5 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 10 g, 33 mmol, 92 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,59 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,72 (s, 6H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**Etapa 3. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromeno-4-carboxilato de etilo (C8).**

Se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina]oro (I) (250 mg, 0,32 mmol) a una solución de **C7** (10 g, 33 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y el lecho se aclaró con diclorometano (3 x 200 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 9,6 g, 32 mmol, 97 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 6,90 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,35 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Etapa 4. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-carboxilato de etilo (C9).**

Se añadió *terc*-butóxido potásico (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 35 ml, 35 mmol) a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (98 %, 7,6 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de **C8** (7,00 g, 23,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se repartió entre una solución saturada acuosa de cloruro de amonio acuoso (100 ml) y *terc*-butil metil éter (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite espeso, el cual se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 7,3 g, 23 mmol, 99 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16-8,18 (m, 1H), 7,35 (ddc, J = 8,5, 2,3, 0,7 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 4,31 (dc, mitad del patrón ABX<sub>3</sub>, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 4,23 (dc, mitad del patrón ABX<sub>3</sub>, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 2,07 (dd, mitad del patrón ABX, J=9,0, 6,6 Hz, 1H), 1,99 (dd, mitad del patrón ABX, J=9,0, 4,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de [2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (C10).**

Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 50 ml, 75 mmol) durante 30 minutos a una solución a -78 °C de **C9** (7,3 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de 15 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido cítrico acuoso semisaturado (50 ml), el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se extrajo con éter dietílico (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 30 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 5,7 g, 21 mmol, 91 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (ddc, J = 8,4, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 4,12 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,12 (dd a, J = 5,6, 5,1 Hz, 1H), 1,05 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H).

**Etapa 6. Síntesis de 1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanamina (C11).**

Se añadió en porciones anhídrido p-toluenosulfónico (7,19 g, 22,0 mmol) durante 10 minutos a una solución a 0 °C de **C10** (5,00 g, 18,4 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 10 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (4,0 ml, 29 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió *terc*-butil metil éter (500 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto tosillado intermedio en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 7,80 g, 18,3 mmol, 99 %. Este material se disolvió en metanol (50 ml), se añadió a una solución de amoníaco en metanol (7 M, 300 ml, 2,1 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre *terc*-butil metil éter (500 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 100 ml) con agitación vigorosa durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con *terc*-butil metil éter (500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 5 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite espeso. Rendimiento: 3,43 g, 12,6 mmol, 69 %. CLEM m/z 271,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,69 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 6,86 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (dd, J = 5,5, 5,0 Hz, 1H), 0,97 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H).

**Etapa 7. Síntesis de N-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C12).**

El compuesto **C11** (3,60 g, 13,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió en porciones aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (97 %, 4,5 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 45 minutos, después de lo cual se añadió **C5** (4,63 g, 18,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición lenta de agua (10 ml). Se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; el residuo se suspendió en éter dietílico y se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,10 g, 11,8 mmol, 89 %. CLEM m/z 517,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), picos característicos: δ 8,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,85 (d a, J=2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (ddc, J = 8,4, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32-

4,39 (m, 3H), 3,72-3,82 (m, 2H), 2,22 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,90 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,18 (dd, J = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 1,07 (dd, J = 5,7, 5,1 Hz, 1H).

**Etapa 8. Síntesis de rel-2-[[1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (2), 2-[[1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (3) y 2-[[1aR,7bR)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (4).**

Se añadió trietilamina (2,5 ml, 18 mmol) a una suspensión a 0 °C de **C12** (6,10 g, 11,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después se añadió en porciones anhídrido metanosulfónico (2,5 g, 14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 45 minutos. Se introdujeron trietilamina (1 ml, 7 mmol) y anhídrido metanosulfónico (1 g, 6 mmol) adicionales y la agitación se continuó durante 2 horas. Después de la adición de trietilamina (1 ml, 7 mmol) y metanosulfónico anhídrido (0,5 g, 3 mmol) y un adicional de 30 minutos de agitación, se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD, 97 %, 6,0 g, 42 mmol) y la reacción se dejó continuar durante 30 minutos a 0 °C. Se introdujo 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (97 %, 2 g, 14 mmol) adicional, y después de 30 minutos a 0 °C, se añadió otra carga de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (97 %, 3 g, 21 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (750 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) proporcionó material parcialmente purificado (4,8 g); este se trató con éter dietílico (50 ml), se calentó a reflujo durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el producto racémico **2** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 3,5 g, 7,0 mmol, 59 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,35 (ddd, J = 14,3, 6,7, 4,0 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J = 14,3, 8,1, 4,2 Hz, 1H), 3,64-3,79 (m, 2H), 3,20 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,80 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 5,7, 5,4 Hz, 1H), 1,08 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H). El compuesto **2** se separó en sus enantiómeros a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 5 µm; Eluyente: 3:2 de dióxido de carbono / [solución 7 M de amoniaco en etanol] al 0,2 % en metanol). El enantiómero que eluyó en primer lugar (1,8 g) se suspendió en acetato de etilo (25 ml), se calentó a reflujo y se trató con acetato de etilo adicional (10 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró un sólido por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino. Este se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se calentó a reflujo y se trató con heptano (20 ml); la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con heptano, proporcionando el material asignado como Ejemplo **3**. La esteoquímica indicada se asignó en base a la determinación de rayos X de cristal único en **3**, véase a continuación. Rendimiento: 1,36 g, 2,73 mmol, 23 %. Este material demostró ser cristalino por difracción de rayos X en polvo. **3**: CLEM *m/z* 499,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27-8,28 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,05 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,10 (dd, J = 8,6, 5,0 Hz, 1H), 1,06 (dd, J = 5,5, 5,4 Hz, 1H). Tiempo de retención: 8,35 minutos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-1, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: 0,2 % [solución 7 M de amoniaco en etanol] en metanol; Gradiente: B al 5 % de 0 a 1,0 minutos, después lineal de B del 5 % al 60 % B durante 8,5 minutos; Caudal: 3,0 ml/minuto).

El enantiómero que eluyó en segundo lugar se asignó como Ejemplo **4**. Rendimiento: 1,8 g, 3,6 mmol, 30 %. **4**: CLEM *m/z* 499,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (s a, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,05 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,04-1,13 (m, 2H). Tiempo de retención: 9,56 minutos, usando condiciones idénticas a las descritas anteriormente para el Ejemplo **3**.

#### Determinación de rayos X de cristal único de **3**

##### Análisis de rayos X de cristal único

La recolección de datos se realizó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en escáneres omega y phi.

La estructura se resolvió mediante procedimientos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>. La estructura se refinó posteriormente por el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos que no son de hidrógeno se encontraron y refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

La molécula está desordenada en varios lugares; C23-N4, C16 y el grupo CF<sub>3</sub> fueron modelados con dos ocupaciones. El átomo de O3 también está desordenado, pero en el presente documento no se probó ningún modelo.

Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta usando procedimientos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó con PLATON (Spek 2010). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado correctamente. El procedimiento calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es 100,0. El parámetro Hooft se indica como 0,06 con una esd de 0,08.

- 5 El índice R final fue del 5,75 %. Una diferencia final de Fourier reveló que no hay densidad electrónica faltante o extraviada.

El cristal pertinente, la recopilación de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace, los ángulos de torsión y los parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas 2 - 5.

10 *Software y Referencias*

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.  
 PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.  
 MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.  
 15 OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341.  
 R. W. Hooft y col., J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103.  
 H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el 3.

Fórmula empírica	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	
Peso de la fórmula	498,50	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrónica	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 6,1848(2) Å	α = 90°
	b = 13,6417(3) Å	β = 90°
	c = 27,9922(7) Å	γ = 90°
Volumen	2361,74(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,402 mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0,923 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1040	
Tamaño del cristal	0,31 x 0,15 x 0,10 mm <sup>3</sup>	
Intervalo theta para recolección de datos	3,16 a 68,46°.	
Intervalos de índices	-7<=h<=6, -16<=k<=16, 33<=l<=33	
Reflexiones recogidas	28654	
Reflexiones independientes	4323 [R(int) = 0,0638]	
Integridad de theta = 68,46°	99,9 %	
Corrección de absorción	Empírica	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa o F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	4323 / 2 / 383	
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,025	
Índices finales R [I>2σ(I)]	R1 = 0,0575, wR2 = 0,1480	
índices R (todos los datos)	R1 = 0,0612, wR2 = 0,1520	
Parámetro de estructura absoluta	0,1(3)	
Coefficiente de extinción	0,0009(2)	
Mayor pico dif. y agujero	0,729 y -0,669 e.Å <sup>-3</sup>	

20 Tabla 2. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) para 3. U(equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor U<sup>ij</sup> ortogonalizado.

	x	y	z	U(equiv.)
C(1)	1643(5)	-238(2)	8356(1)	33(1)
C(2)	2786(5)	-1082(2)	8476(1)	36(1)

(continuación)

	x	y	z	U(equiv.)
C(3)	4293(5)	-1474(2)	8163(1)	37(1)
C(4)	4678(6)	-1043(2)	7723(1)	44(1)
C(5)	3552(6)	-210(3)	7598(1)	45(1)
C(6)	2067(5)	196(2)	7909(1)	37(1)
C(7)	5524(6)	-2360(2)	8319(1)	46(1)
C(8)	329(5)	1720(2)	8114(1)	34(1)
C(9)	-756(5)	1228(2)	8534(1)	37(1)
C(10)	-25(5)	204(2)	8670(1)	39(1)
C(11)	2325(5)	2255(2)	8279(1)	36(1)
C(12)	-1224(6)	2388(3)	7850(1)	50(1)
C(13)	-2235(6)	384(3)	8443(2)	59(1)
C(14)	-82(5)	-101(2)	9186(1)	47(1)
C(15)	2706(8)	1059(2)	9504(1)	56(1)
C(17)	4959(6)	-456(2)	9947(1)	40(1)
C(18)	2959(6)	-689(2)	9672(1)	44(1)
C(19)	7323(6)	778(2)	10306(2)	53(1)
C(20)	8594(7)	-19(2)	10489(1)	49(1)
C(21)	8038(10)	-963(3)	10390(1)	75(2)
C(22)	6218(8)	-1182(2)	10116(1)	63(1)
C(24)	13290(8)	69(3)	11217(1)	66(1)
C(25)	11912(6)	-423(3)	10927(2)	64(1)
C(26)	15196(8)	-267(4)	11494(2)	85(2)
C(23A)	10580(10)	988(4)	11022(2)	49(2)
C(23B)	11885(18)	1239(6)	10819(3)	39(3)
C(16C)	4014(7)	1291(3)	9966(2)	33(1)
C(16D)	4487(16)	1217(6)	9635(3)	33(1)
F(1)	6604(17)	-2235(5)	8708(4)	80(3)
F(2)	4117(12)	-3093(8)	8449(4)	66(2)
F(3)	6710(30)	-2749(7)	7986(3)	82(4)
F(1 B)	4760(40)	-3160(8)	8219(12)	106(9)
F(2B)	7520(30)	-2370(20)	8124(9)	112(6)
F(3 B)	6180(40)	-2307(11)	8768(6)	121(7)
N(1)	1922(4)	69(2)	9455(1)	40(1)
N(2)	5544(5)	502(2)	10040(1)	45(1)
N(3A)	10231(11)	150(5)	10772(3)	34(1)
N(4A)	12323(9)	930(4)	11283(2)	59(2)
N(3B)	10850(30)	383(11)	10770(6)	34(1)
N(4B)	13629(14)	1209(6)	11092(3)	36(2)
O(1)	938(4)	996(2)	7758(1)	47(1)
O(2)	2353(5)	-1542(2)	9642(1)	62(1)
O(3)	7730(5)	1645(2)	10387(2)	107(2)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para 3.

C(1)-C(2)	1,392(4)	C(8)-C(11)	1,506(4)
C(1)-C(6)	1,410(4)	C(8)-C(9)	1,510(4)
C(1)-C(10)	1,483(4)	C(8)-C(12)	1,516(4)
C(2)-C(3)	1,388(4)	C(9)-C(13)	1,493(5)
C(3)-C(4)	1,385(5)	C(9)-C(10)	1,517(4)
C(3)-C(7)	1,495(4)	C(10)-C(14)	1,503(5)
C(4)-C(5)	1,377(4)	C(10)-C(13)	1,528(5)
C(5)-C(6)	1,381(4)	C(14)-N(1)	1,468(5)
C(6)-O(1)	1,362(4)	C(15)-C(16D)	1,181(11)
C(7)-F(1B)	1,221(13)	C(15)-N(1)	1,442(4)
C(7)-F(1)	1,288(8)	C(15)-C(16C)	1,557(6)
C(7)-F(3)	1,302(8)	C(17)-C(22)	1,345(5)
C(7)-F(3B)	1,323(14)	C(17)-N(2)	1,380(4)
C(7)-F(2 B)	1,350(14)	C(17)-C(18)	1,492(5)
C(7)-F(2)	1,374(8)	C(18)-O(2)	1,226(4)
C(8)-O(1)	1,453(3)	C(18)-N(1)	1,360(4)
C(19)-O(3)	1,231(5)	F(1)-C(7)-F(3)	111,5(8)
C(19)-N(2)	1,381(5)	F(1B)-C(7)-F(3B)	112,7(12)

ES 2 759 277 T3

(continuación)

C(19)-C(20)	1,436(4)	F(1)-C(7)-F(3B)	14,3(13)
C(20)-N(3A)	1,306(8)	F(3)-C(7)-F(3B)	122,0(9)
C(20)-C(21)	1,361(5)	F(1B)-C(7)-F(2B)	104,6(8)
C(20)-N(3B)	1,692(16)	F(1)-C(7)-F(2 B)	82,5(12)
C(21)-C(22)	1,395(7)	F(3)-C(7)-F(2 B)	35,7(10)
C(24)-N(4 A)	1,330(6)	F(3 B)-C(7)-F(2 B)	96,0(11)
C(24)-C(25)	1,355(6)	F(1B)-C(7)-F(2)	33,5(14)
C(24)-C(26)	1,483(6)	F(1)-C(7)-F(2)	101,6(6)
C(24)-N(4 B)	1,607(9)	F(3)-C(7)-F(2)	104,6(5)
C(25)-N(3B)	1,356(18)	F(3 B)-C(7)-F(2)	89,0(10)
C(25)-N(3A)	1,372(9)	F(2 B)-C(7)-F(2)	132,7(9)
C(23A)-N(4A)	1,304(7)	F(1B)-C(7)-C(3)	117,4(6)
C(23A)-N(3 A)	1,359(9)	F(1)-C(7)-C(3)	113,8(4)
C(23B)-N(4B)	1,322(11)	F(3)-C(7)-C(3)	114,1(5)
C(23B)-N(3 B)	1,340(16)	F(3 B)-C(7)-C(3)	112,9(6)
C(16C)-N(2)	1,449(5)	F(2 B)-C(7)-C(3)	110,8(7)
C(16D)-N(2)	1,632(9)	F(2)-C(7)-C(3)	110,1(5)
C(2)-C(1)-C(6)	117,8(3)	O(1)-C(8)-C(11)	109,0(2)
C(2)-C(1)-C(10)	123,1(3)	O(1)-C(8)-C(9)	110,2(2)
C(6)-C(1)-C(10)	119,0(3)	C(11)-C(8)-C(9)	110,0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120,5(3)	O(1)-C(8)-C(12)	103,8(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121,0(3)	C(11)-C(8)-C(12)	112,2(3)
C(4)-C(3)-C(7)	121,0(3)	C(9)-C(8)-C(12)	111,4(3)
C(2)-C(3)-C(7)	118,0(3)	C(13)-C(9)-C(8)	118,9(3)
C(5)-C(4)-C(3)	119,2(3)	C(13)-C(9)-C(10)	61,0(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120,4(3)	C(8)-C(9)-C(10)	118,2(2)
O(1)-C(6)-C(5)	117,9(3)	C(1)-C(10)-C(14)	118,2(3)
O(1)-C(6)-C(1)	121,0(3)	C(1)-C(10)-C(9)	115,6(3)
C(5)-C(6)-C(1)	121,0(3)	C(14)-C(10)-C(9)	119,4(3)
F(1B)-C(7)-F(1)	120,8(11)	C(1)-C(10)-C(13)	116,1(3)
F(1B)-C(7)-F(3)	72,0(13)	C(14)-C(10)-C(13)	115,0(3)
C(9)-C(10)-C(13)	58,7(2)	N(4B)-C(23B)-N(3B)	115,0(11)
C(9)-C(13)-C(10)	60,3(2)	N(2)-C(16C)-C(15)	107,8(3)
N(1)-C(14)-C(10)	115,3(2)	C(15)-C(16D)-N(2)	118,7(7)
C(16D)-C(15)-N(1)	121,0(5)	C(18)-N(1)-C(15)	120,7(3)
C(16D)-C(15)-C(16C)	38,8(5)	C(18)-N(1)-C(14)	120,4(3)
N(1)-C(15)-C(16C)	116,5(3)	C(15)-N(1)-C(14)	118,8(3)
C(22)-C(17)-N(2)	118,6(4)	C(17)-N(2)-C(19)	124,6(3)
C(22)-C(17)-C(18)	120,3(3)	C(17)-N(2)-C(16C)	120,4(3)
N(2)-C(17)-C(18)	121,1(3)	C(19)-N(2)-C(16C)	113,2(3)
O(2)-C(18)-N(1)	123,2(4)	C(17)-N(2)-C(16D)	109,3(4)
O(2)-C(18)-C(17)	119,4(3)	C(19)-N(2)-C(16D)	122,1(4)
N(1)-C(18)-C(17)	117,4(3)	C(16C)-N(2)-C(16D)	36,3(4)
O(3)-C(19)-N(2)	121,6(3)	C(20)-N(3A)-C(23A)	125,8(6)
O(3)-C(19)-C(20)	123,4(4)	C(20)-N(3A)-C(25)	132,8(6)
N(2)-C(19)-C(20)	115,0(3)	C(23A)-N(3A)-C(25)	101,3(6)
N(3A)-C(20)-C(21)	119,1(4)	C(23A)-N(4 A)-C(24)	110,4(5)
N(3A)-C(20)-C(19)	120,5(4)	C(23B)-N(3B)-C(25)	116,2(13)
C(21)-C(20)-C(19)	120,4(4)	C(23B)-N(3B)-C(20)	136,5(14)
N(3A)-C(20)-N(3B)	12,1(7)	C(25)-N(3B)-C(20)	106,7(8)
C(21)-C(20)-N(3B)	127,6(7)	C(23B)-N(4 B)-C(24)	92,9(6)
C(19)-C(20)-N(3B)	111,8(7)	C(6)-O(1)-C(8)	117,8(2)
C(20)-C(21)-C(22)	121,2(3)		
C(17)-C(22)-C(21)	120,2(3)		
N(4 A)-C(24)-C(25)	103,7(4)		
N(4 A)-C(24)-C(26)	123,9(5)		
C(25)-C(24)-C(26)	131,3(5)		
N(4 A)-C(24)-N(4 B)	40,1(4)		
C(25)-C(24)-N(4 B)	115,5(4)		
C(26)-C(24)-N(4 B)	108,0(5)		
C(24)-C(25)-N(3B)	95,6(7)		
C(24)-C(25)-N(3A)	112,6(5)		
N(3B)-C(25)-N(3A)	21,0(5)		
N(4A)-C(23A)-N(3A)	111,6(6)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **3**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2[h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(1)	25(1)	28(1)	47(2)	-12(1)	-4(1)	-3(1)
C(2)	31(2)	26(1)	52(2)	-6(1)	1(1)	-5(1)
C(3)	36(2)	31(1)	44(2)	-15(1)	-8(1)	4(1)
C(4)	50(2)	50(2)	31(1)	-22(1)	-5(1)	17(2)
C(5)	57(2)	51(2)	29(1)	-16(1)	-10(1)	17(2)
C(6)	35(2)	39(2)	38(2)	-15(1)	-12(1)	10(1)
C(7)	46(2)	36(2)	58(2)	-10(1)	2(2)	6(2)
C(8)	38(2)	33(1)	32(1)	-10(1)	-2(1)	7(1)
C(9)	24(1)	34(2)	53(2)	-6(1)	6(1)	0(1)
C(10)	24(1)	30(1)	62(2)	2(1)	12(1)	-5(1)
C(11)	43(2)	37(2)	28(1)	4(1)	3(1)	-5(1)
C(12)	57(2)	54(2)	40(2)	-8(2)	-12(2)	23(2)
C(13)	26(2)	43(2)	108(3)	-8(2)	4(2)	-1(1)
C(14)	33(2)	35(2)	73(2)	11(2)	31(2)	2(1)
C(15)	113(4)	23(1)	32(2)	1(1)	-7(2)	7(2)
C(17)	63(2)	23(1)	34(1)	7(1)	31(2)	11(1)
C(18)	53(2)	28(1)	52(2)	11(1)	31(2)	7(1)
C(19)	37(2)	33(2)	89(3)	24(2)	28(2)	5(1)
C(20)	84(3)	43(2)	20(1)	5(1)	17(2)	25(2)
C(21)	158(5)	39(2)	29(2)	-5(1)	-21(2)	45(3)
C(22)	139(4)	28(2)	22(1)	0(1)	-5(2)	26(2)
C(24)	86(3)	91(3)	23(2)	16(2)	23(2)	31(3)
C(25)	42(2)	65(2)	87(3)	40(2)	17(2)	6(2)
C(26)	59(3)	125(4)	73(3)	51(3)	18(2)	5(3)
C(23A)	56(4)	49(3)	42(3)	-21(2)	20(3)	-11(3)
C(23B)	60(7)	22(4)	35(5)	-3(4)	-17(5)	-2(4)
C(16C)	44(2)	22(2)	31(2)	4(2)	5(2)	5(2)
C(16D)	44(2)	22(2)	31(2)	4(2)	5(2)	5(2)
F(1)	89(5)	38(3)	112(8)	-27(3)	-68(5)	6(3)
F(2)	52(3)	38(3)	108(5)	15(3)	5(3)	0(2)
F(3)	117(9)	63(5)	66(4)	6(3)	42(4)	58(5)
F(1 B)	113(14)	28(4)	178(19)	-31(7)	-67(14)	12(6)
F(2B)	84(8)	104(12)	148(13)	43(9)	22(8)	57(8)
F(3 B)	211(16)	97(9)	55(6)	-3(5)	-17(7)	114(10)
N(1)	45(2)	25(1)	49(1)	8(1)	28(1)	3(1)
N(2)	37(2)	26(1)	72(2)	15(1)	22(1)	6(1)
N(3 A)	49(4)	28(3)	24(1)	3(2)	14(3)	-7(2)
N(4A)	59(3)	79(3)	39(2)	-24(2)	11(3)	-14(3)
N(3 B)	49(4)	28(3)	24(1)	3(2)	14(3)	-7(2)
N(4B)	46(5)	39(4)	22(4)	-4(3)	-2(4)	-6(4)
O(1)	59(2)	50(1)	32(1)	-15(1)	-15(1)	24(1)
O(2)	63(2)	25(1)	97(2)	17(1)	28(2)	-1(1)
O(3)	57(2)	35(1)	230(5)	46(2)	-44(3)	-13(1)

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para **3**.

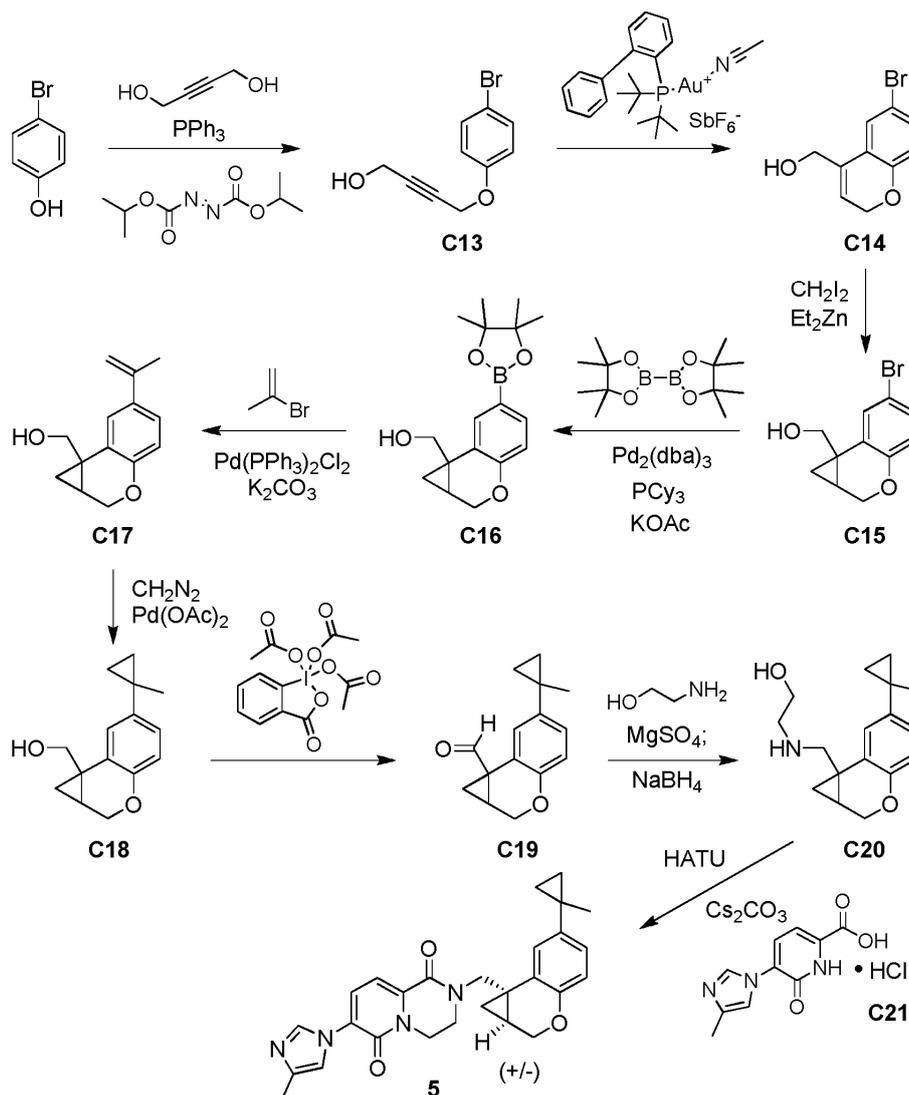
	x	y	z	U(equiv.)
H(006)	2538	-1385	8769	44
H(015)	5686	-1313	7514	52
H(021)	3794	80	7302	55
H(022)	-1158	1659	8800	45
H(01C)	3007	2564	8010	54
H(01D)	3311	1797	8422	54
H(01E)	1930	2744	8509	54
H(03A)	-2438	2014	7739	75
H(03B)	-498	2679	7582	75
H(03C)	-1718	2895	8062	75
H(03D)	-2440	178	8114	71

(continuación)

	x	y	z	U(equiv.)
H(03E)	-3501	319	8645	71
H(01 A)	-1246	249	9343	56
H(01 B)	-423	-795	9201	56
H(02 A)	1475	1499	9492	67
H(02 B)	3614	1206	9231	67
H(028)	8888	-1472	10507	90
H(025)	5874	-1831	10049	75
H(029)	12087	-1078	10843	77
H(03F)	14861	-254	11829	128
H(03G)	16398	159	11432	128
H(03H)	15562	-923	11401	128
H(23 A)	9687	1536	11010	59
H(23 B)	11413	1813	10673	47
H(16 A)	4774	1909	9931	39
H(16 B)	3047	1342	10237	39
H(16C)	4525	1882	9758	39
H(16D)	5423	1200	9357	39

**Ejemplo 5**

*rel-2-[[[(1aS,7bS)-6-(1-Metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropano[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona (5)*



**Etapa 1. Síntesis de 4-(4-bromofenoxi)but-2-in-1-ol (C13).**

Se disolvieron 4-bromofenol (50 g, 290 mmol) y trifetilfosfina (91 g, 350 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml). Se añadió but-2-in-1,4-diol (24,9 g, 289 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos, después de lo cual se enfrió a 0 °C y se trató de un modo gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (70,0 g, 346 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se inactivó mediante la adición de agua enfriada de hielo. Después de que la mezcla se hubiese concentrado al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua; la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 45 g, 0,19 mmol, 66 %. CGEM *m/z* 240, 242 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 5,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 4,10 (dt, J = 6,0, 1,7 Hz, 2H).

**Etapa 2. Síntesis de (6-bromo-2H-cromen-4-il)metanol (C14).**

A una solución de **C13** (20 g, 83 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina]oro (I) (320 mg, 0,414 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la dilución con diclorometano, la mezcla de reacción se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 8,0 g, 33 mmol, 40 %. CGEM *m/z* 240, 242 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,88-5,92 (m, 1H), 5,09 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,76-4,80 (m, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H).

**Etapa 3. Síntesis de (6-bromo-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il)metanol (C15).**

A una solución a 0 °C de **C14** (8,0 g, 33 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron diiodometano (16,1 ml, 200 mmol) y dietilzinc (solución 1 M en hexanos, 100 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 5 g, 20 mmol, 61 %. CGEM *m/z* 254, 256 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,04 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 0,92 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de [6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1a, 2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (C16).**

Se suspendieron triciclohexilfosfina (PCy<sub>3</sub>, 192 mg, 0,685 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (269 mg, 0,294 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron el compuesto **C15** (2,5 g, 9,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4,98 g, 19,6 mmol) y acetato potásico (1,93 g, 19,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo; la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 2,2 g, 7,3 mmol, 74 %. CGEM *m/z* 302 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), picos característicos: δ 7,36 (d a, J=8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,01 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 0,85 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H).

**Etapa 5. Síntesis de [6-(prop-1-en-2-il)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (C17).**

Una solución de **C16** (1,0 g, 3,3 mmol) y carbonato potásico (915 mg, 6,62 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (7:3, 10 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se introdujeron 2-bromoprop-1-eno (0,48 g, 4,0 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 33 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. LA cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de una goma de color amarillo. Rendimiento: 240 mg, 1,11 mmol, 34 %. CGEM *m/z* 216 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 4,32 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 4,16 (d a, J = 12 Hz, 1H), 3,94 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 12, 6 Hz, 1H), 2,16 (s a, 3H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,22 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H), 1,05 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H).

**Etapa 6. Síntesis de [6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (C18).**

Se añadieron acetato de paladio (II) (254 mg, 1,13 mmol) y una solución recién preparada de diazometano en éter

dietílico (50 ml) a una solución a 0 °C de **C17** (700 mg, 3,24 mmol) en éter dietílico (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y con salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de una goma incolora. Rendimiento: 450 mg, 1,95 mmol, 60 %. CGEM  $m/z$  230 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (dd, J = 5,3, 4,9 Hz, 1H), 1,01 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 0,81-0,87 (m, 2H), 0,66-0,73 (m, 2H).

*Etapa 7. Síntesis de 6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-carbaldehído (C19).*

- 10 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,77 g, 6,53 mmol) a una solución a 0 °C de **C18** (500 mg, 2,17 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas; el filtrado se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de una goma de color verdusco. Rendimiento: 300 mg, 1,31 mmol, 60 %. CGEM  $m/z$  228 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,72 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,31 (d a, J = 11,4 Hz, 1H), 4,01 (d a, J = 11 Hz, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 6,5, 4,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,81-0,87 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 2H).

*Etapa 8. Síntesis de 2-([6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)amino)etanol (C20).*

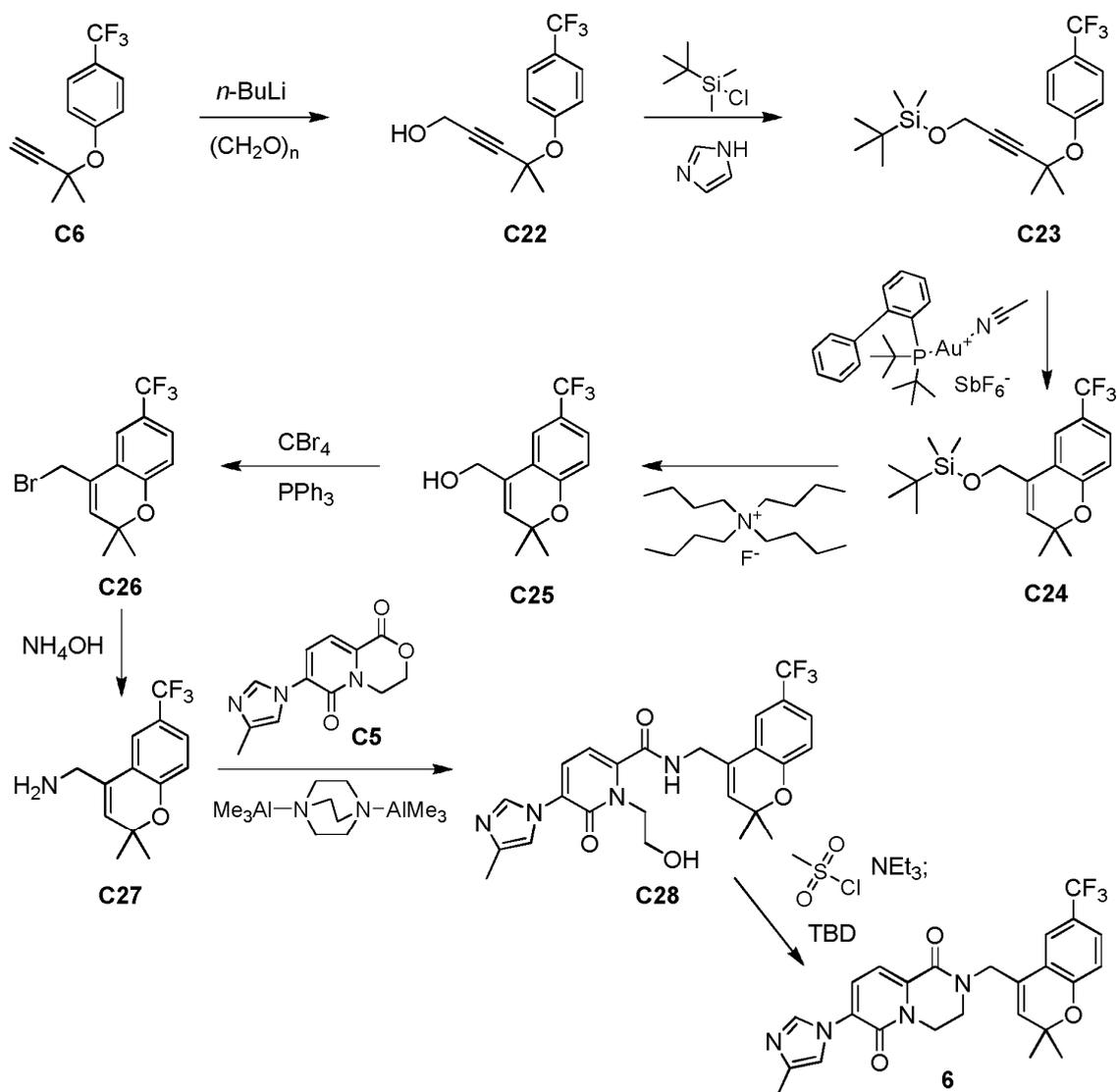
- 20 Se añadieron 2-aminoetanol (79 µl, 1,3 mmol) y sulfato de magnesio (2,64 g, 21,9 mmol) a una solución de **C19** (250 mg, 1,10 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con borohidruro sódico (46 mg, 1,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 5 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 170 mg, 0,62 mmol, 56 %. CLEM  $m/z$  274,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,42-4,52 (s a, 1H), 4,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,25 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,94 (dd, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 0,86 (dd, J = 5,3, 4,6 Hz, 1H), 0,71-0,80 (m, 2H), 0,63-0,71 (m, 2H).

*Etapa 9. Síntesis de rel-2-([1aS,7bS)-6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (5).*

- 35 A una solución de ácido 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal clorhidrato (**C21**, 66 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 224 mg, 0,589 mmol), carbonato de cesio (208 mg, 0,638 mmol) y **C20** (70 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después de lo cual se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación a través de HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 5 µm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio 20 mM en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 100 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 22 mg, 48 µmol, 18 %. CLEM  $m/z$  457,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,22-4,33 (m, 2H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 2,81 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,05 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 0,94 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H), 0,74-0,79 (m, 1H), 0,57-0,66 (m, 3H).

*Ejemplo 6*

*2-([2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (6)*



**Etapa 1. Síntesis de 4-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]pent-2-in-1-ol (C22).**

Una solución de **C6** (7,40 g, 32,4 mmol) en tetrahidrofurano (125 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se trató gota a gota con  $n$ -butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 15,7 ml, 39,2 mmol) durante 20 minutos. Después de que la mezcla de reacción se hubiese agitado durante 15 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió en porciones paraformaldehído (1,46 g, 48,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 5,44 g, 21,1 mmol, 65 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,7\text{ Hz}$ , 2H), 7,27 (d,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 2H), 4,32 (s, 2H), 1,69 (s, 6H).

**Etapa 2. Síntesis de *tert*-butil(dimetil){4-metil-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]pent-2-in-1-il}oxi)silano (C23).**

Se añadió 1H-imidazol (99 %, 2,34 g, 34,0 mmol) a una solución al  $0\text{ }^\circ\text{C}$  de **C22** (5,86 g, 22,7 mmol) en diclorometano (90 ml). Después se añadió lentamente cloruro de *tert*-butil(dimetil)sililo (5,13 g, 34,0 mmol), en un modo en porciones y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M acuoso y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 9,66 g, asumido cuantitativamente; este material se usó en la siguiente etapa. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J = 8,7\text{ Hz}$ , 2H), 7,28 (d,  $J = 8,6\text{ Hz}$ , 2H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 4,35 (s, 2H), 1,68 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

**Etapa 3. Síntesis de *tert*-butil{[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metoxi}dimetilsilano (C24).**

Se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina]oro (I) (191 mg, 0,247 mmol) a una solución de **C23** (de la etapa previa,  $\leq 22,7$  mmol) en diclorometano (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se introdujo un catalizador de oro adicional (0,5 por ciento en moles) y la agitación se continuó durante 24 horas, después de lo cual se añadió más catalizador (0,5 por ciento en moles) y se mantuvo agitando durante unas 24 horas adicionales. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio; después se filtraron a través de una capa de gel de sílice encima de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 8,24 g, 22,1 mmol, 97 % en dos etapas. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (s a, 1H), 7,38 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,70-5,73 (m, 1H), 4,49 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

*Etapas 4. Síntesis de [2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanol (C25).*

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 16,2 ml, 16,2 mmol) a una solución a 0 °C de **C24** (4,02 g, 10,8 mmol) en diclorometano (43 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron a través de un tapón de 1 pulgada de gel de sílice y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,26 g, 8,75 mmol, 81 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (s a, 1H), 7,40 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 1,46 (s, 6H).

*Etapas 5. Síntesis de 4-(bromometil)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromeno (C26).*

Se añadió tetrabromuro de carbono (97 %, 5,26 g, 15,0 mmol) a una solución a 0 °C de **C25** (2,52 g, 9,76 mmol) en diclorometano (50 ml). Después se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (98,5 %, 4,06 g, 15,2 mmol) en diclorometano durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se adsorbió sobre tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,08 g, 6,48 mmol, 66 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d a, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd a, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,46 (s, 6H).

*Etapas 6. Síntesis de 1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanamina (C27).*

Se añadió una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (42 ml) a una solución de **C26** (2,08 g, 6,48 mmol) en 1,4-dioxano (42 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,16 g, 4,51 mmol, 70 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,41 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,70-5,72 (m, 1H), 3,70 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,31 (s a, 2H).

*Etapas 7. Síntesis de N-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C28).*

Se añadió aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (97 %, 2,09 g, 7,91 mmol) a una solución de **C27** (1,36 g, 5,27 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se introdujo el compuesto **C5** (1,42 g, 5,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se vertió cuidadosamente en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Después de cuatro extracciones con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido espumoso de color amarillo, el cual se llevó directamente a la siguiente reacción. Rendimiento: 2,43 g, 4,84 mmol, 92 %. CLEM  $m/z$  503,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,35 (t a, J=5 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,43 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

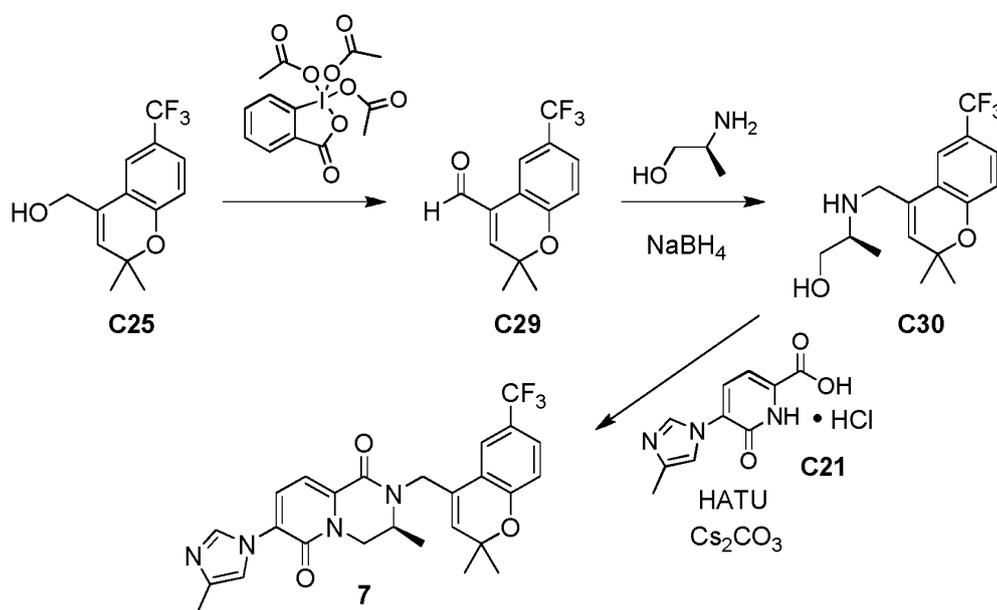
*Etapas 8. Síntesis de 2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona(6).*

Se añadió trietilamina (1,19 ml, 8,54 mmol) a una suspensión de **C28** (de la etapa previa, 2,43 g, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (98 %, 0,575 ml, 7,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -20 °C, después de lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (95 %, 1,98 g, 13,5 mmol) y se continuó agitando. Después de 3,5 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) proporcionó una purificación incompleta; las fracciones se volvieron a combinar, se disolvieron en tetrahidrofurano, se trataron con 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (95 %, 1,98 g, 13,5 mmol) y se dejaron agitar durante 16 horas. Después de la dilución con agua, la mezcla

se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo y heptano y se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo (760 mg). Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano), después se suspendió en acetato de etilo y heptano para proporcionar el producto en forma de un polvo de color blanquecino (668 mg). El filtrado de la trituración se concentró al vacío y se volvió a cristalizar en acetato de etilo / heptano, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) y después una suspensión similar en acetato de etilo y heptano, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo (527 mg). Rendimiento combinado: 1,20 g, 2,48 mmol, 51 %. CLEM  $m/z$  485,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s a, 1H), 7,52 (d a, J=2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (dd a, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 6,91 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,62 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 4,25-4,29 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 2,31 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 6H).

### Ejemplo 7

(3S)-2-[[2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (7)



#### Etapas 1. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-carbaldehído (C29).

A una solución de **C25** (2,2 g, 8,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (9,03 g, 21,3 mmol) en dos porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con diclorometano; los filtrados combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 15 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,98 g, 7,73 mmol, 91 %. CGEM  $m/z$  256 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,48 (dd a, J = 8,6, 2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 1,57 (s, 6H).

#### Etapas 2. Síntesis de (2S)-2-([2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil)amino)propan-1-ol (C30).

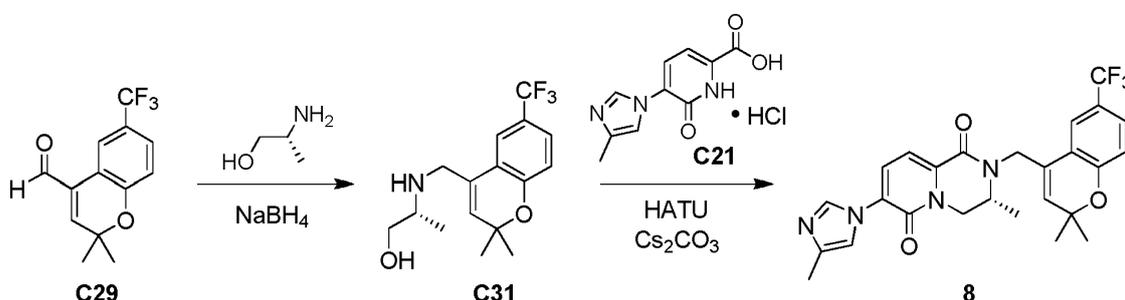
A una solución a 0 °C de **C29** (200 mg, 0,781 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió (2S)-2-aminopropan-1-ol (0,122 ml, 1,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se enfrió hasta 0 °C, se trató con borohidruro sódico (59,4 mg, 1,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió borohidruro sódico adicional (2 equivalentes) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 64 horas, después de lo cual se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 50 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. Rendimiento: 50 mg, 0,16 mmol, 20 %. CLEM  $m/z$  316,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (s a, 1H), 7,38 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,71 (d a, J = 14 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 10,6, 4,0 Hz, 1H), 3,53 (d a, J = 14 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 10,6, 7,3 Hz, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

#### Etapas 3. Síntesis de (3S)-2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (7).

Una mezcla de **C30** (50 mg, 0,16 mmol) y **C21** (60,8 mg, 0,238 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 151 mg, 0,397 mmol) seguido de carbonato de cesio (155 mg, 0,476 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 14 horas, después de lo cual se concentró a sequedad y se repartió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, seguido de HPLC de fase inversa (Columna: Waters Xterra RP18, 10 µm; Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 100 %), proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10 mg, 20 µmol, 12 %. CLEM *m/z* 499,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,50 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,72 (d a, J = 15 Hz, 1H), 4,65 (d a, J = 14 Hz, 1H), 4,38 (d a, J = 15 Hz, 1H), 3,85-3,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

### Ejemplo 8

(3R)-2-[[2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**8**)



#### Etapa 1. Síntesis de (2R)-2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]amino)propan-1-ol (**C31**).

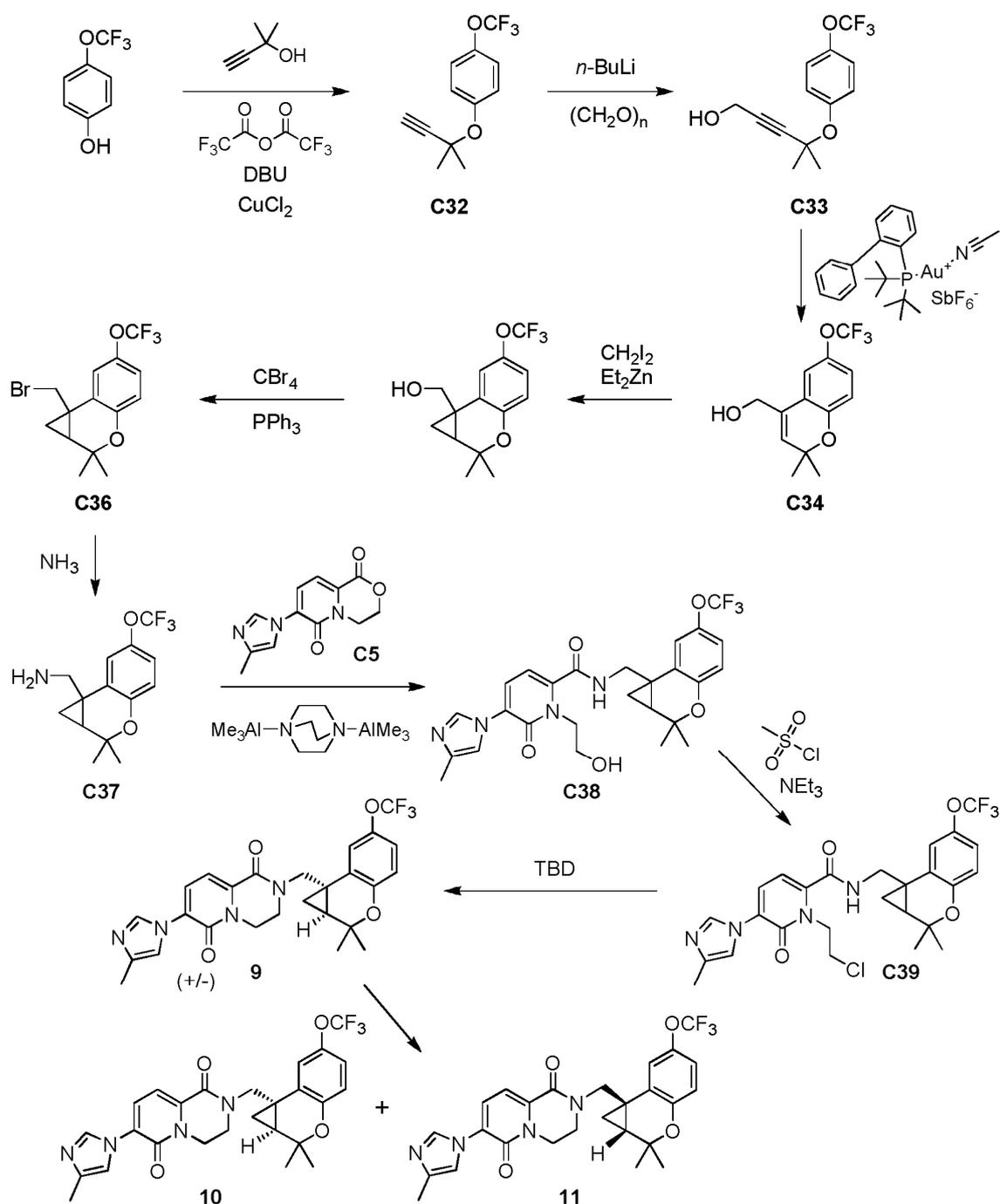
A una solución a 0 °C de **C29** (500 mg, 1,95 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió (2R)-2-aminopropan-1-ol (0,38 ml, 4,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro sódico (186 mg, 4,92 mmol), después de lo cual se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 5 % al 10 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 100 mg, 0,317 mmol, 16 %. CLEM *m/z* 316,6 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (s a, 1H), 7,45 (d a, J=8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 5,4, 5,1 Hz, 1H), 3,53 (cuarteto AB a, J<sub>AB</sub>=14 Hz, Δ<sub>VAB</sub>=42 Hz, 2H), 3,22-3,3 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por un pico acuoso), 2,62-2,72 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

#### Etapa 2. Síntesis de (3R)-2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**8**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color blanco, se sintetizó a partir de **C31** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **7** en el Ejemplo 7. Rendimiento: 50 mg, 0,10 mmol, 32 %. CLEM *m/z* 499,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,50 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 5,96 (s a, 1H), 4,72 (d a, J = 16 Hz, 1H), 4,65 (dd a, J = 14, 2 Hz, 1H), 4,37 (d a, J = 16 Hz, 1H), 3,85-3,99 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

### Ejemplos 9, 10 y 11

rel-2-[[[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**9**), 2-[[[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**10**) y 2-[[[(1aR,7bR)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**11**)



**Etapa 1. Síntesis de 1-[(2-metilbut-3-in-2-il)oxil-4-(trifluorometoxi)benceno (C32).**

5 Se convirtió 4-(trifluorometoxi)fenol en el producto de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de C1 en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un líquido incoloro. Rendimiento: 7,5 g, 30,7 mmol, 68 %. CGEM *m/z* 244 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d a, mitad de cuarteto AB, J=9,3 Hz, 2H), 7,13 (d a, mitad de cuarteto AB, J=9 Hz, 2H), 2,59 (s, 1H), 1,65 (s, 6H).

**Etapa 2. Síntesis de 4-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]pent-2-in-1-ol (C33).**

10 A una solución de -78 °C C32 (7,15 gm, 29,3 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se le añadió gota a gota *n*-butillitio (2,24 M en hexanos, 19,6 ml, 43,9 mmol). Después de que la mezcla de reacción se hubiese agitado a -78 °C durante 30 minutos, se añadió paraformaldehído (1,92 g, 63,9 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después de lo cual se inactivó con hielo y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 3 % al 7 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,0 g, 22 mmol, 75 %. RMN <sup>1</sup>H

15

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (cuarteto AB, J<sub>AB</sub>=9,2 Hz, Δν<sub>AB</sub>=22,4 Hz, 4H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,64 (s, 6H).

**Etapas 3. Síntesis de [2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]metanol (C34).**

El compuesto **C33** se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de C14 en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3,5 g, 13 mmol, 71 %. CGEM *m/z* 274 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08 (d a, J = 2 Hz, 1H), 7,00 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,48 (dd, J = 5,8, 1,1 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H).

**Etapas 4. Síntesis de [2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (C35).**

Se añadió diyodometano (4,4 ml, 55 mmol) a una solución a 0 °C de **C34** (2,5 g, 9,1 mmol) en diclorometano (40 ml). Después de que esta mezcla se hubiese agitado a 0 °C durante 10 minutos, se añadió dietilzinc (1 M en solución en hexanos, 27,3 ml, 27,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se introdujo diclorometano adicional, seguido de una solución acuosa de bisulfato sódico y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 15 % al 20 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,9 g, 6,6 mmol, 72 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d a, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (dd, J = 5,4, 5,3 Hz, 1 H), 1,02 (dd, J = 8,6, 4,9 Hz, 1H).

**Etapas 5. Síntesis de 7b-(bromometil)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromeno (C36).**

A una solución a 0 °C de **C35** (1,9 g, 6,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (2,6 g, 7,8 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de trifenilfosfina (2,0 g, 7,6 mmol) en diclorometano. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. En este momento, se añadieron diclorometano y agua y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 5 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color pardo. Rendimiento: 1,4 g, 4,0 mmol, 61 %. CGEM *m/z* 350, 352 (M+). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,30 (m, 1H, asumido; oscurecido mediante un pico de disolvente), 6,97 (d a, J=9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,61 (dd, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,51 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20-1,26 (m, 1H).

**Etapas 6. Síntesis de 1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanamina (C37).**

Una solución de **C36** (1,4 g, 4,0 mmol) en amoniaco metanólico (25 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se lavó con pentano y se disolvió en diclorometano. Después de la basificación con una solución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con una solución de metanol al 5 % en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido de color pardo. Rendimiento: 600 mg, 2,09 mmol, 52 %. CLEM *m/z* 287,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,61 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,00 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 0,81 (dd, J = 5,4, 4,6 Hz, 1H).

**Etapas 7. Síntesis de N-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C38).**

El compuesto **C37** (600 mg, 2,09 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6,0 ml) y se añadió aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,0 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 45 minutos, después de lo cual se introdujo **C5** (512 mg, 2,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 3 ml) y la suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con una solución de metanol al 5 % en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con pentano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 800 mg, 1,50 mmol, 72 %. CLEM *m/z* 533,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (t a, J = 6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,05 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 5,6, 5,4 Hz, 1H), 4,16-4,28 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 14, 6,5 Hz, 1H), 3,53-3,6 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,95 (dd, J = 5,5, 5,0 Hz, 1H).

**Etapas 8. Síntesis de 1-(2-cloroetil)-N-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C39).**

A una solución a -10 °C de **C38** (800 mg, 1,50 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (524 μl, 3,76 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (175 μl, 2,26 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de

bicarbonato sódico y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo (800 mg). Este material se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM  $m/z$  551,4, 553,4  $[M+H]^+$ .

- 5 **Etapa 9. Síntesis de rel-2-((1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (9), 2-((1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (10) y 2-((1aR,7bR)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (11).**

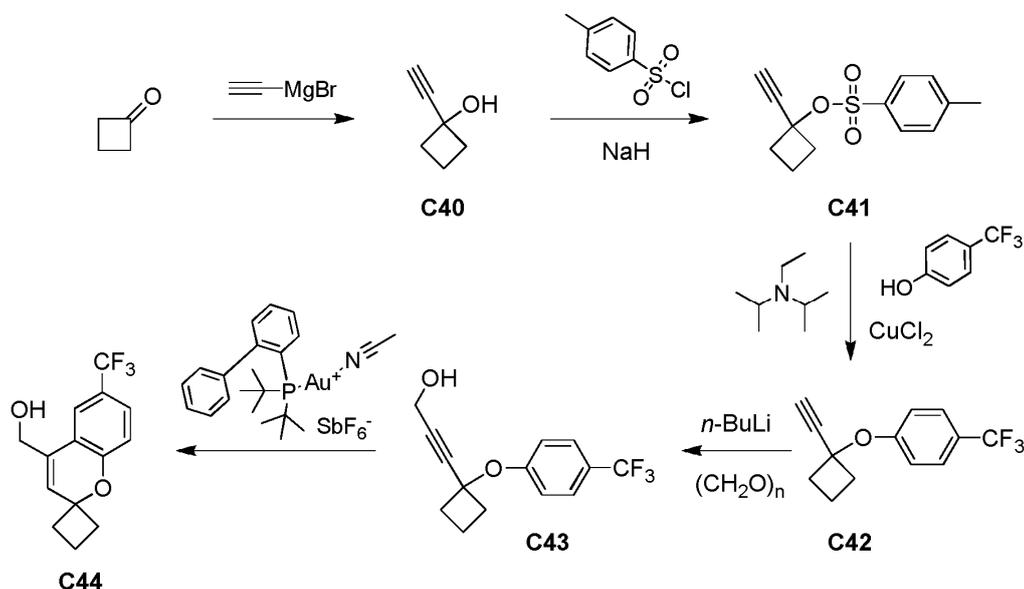
10 A una solución de C39 (de la etapa previa, 800 mg,  $\leq 1,5$  mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (1,0 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La HPLC preparativa produjo el material racémico 9 en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 220 mg, 0,428 mmol, 29 % en dos etapas. CLEM  $m/z$  515,2  $[M+H]^+$  RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,06-4,23 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,00 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (dd,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (dd,  $J = 8,6, 4,8$  Hz, 1H), 0,93 (dd,  $J = 5,5$  Hz, 1H). Los enantiómeros se separaron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). El Ejemplo 10 fue el enantiómero que eluyó en primer lugar, obtenido en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 50 mg, 97  $\mu$ mol, 23 %. El Ejemplo 11 fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, también aislado en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 50 mg, 97  $\mu$ mol, 23 %. Las configuraciones absolutas de estos compuestos se asignaron de acuerdo con las de los Ejemplos 3 y 4, usando sus actividades biológicas relativas (véase Tabla 8).

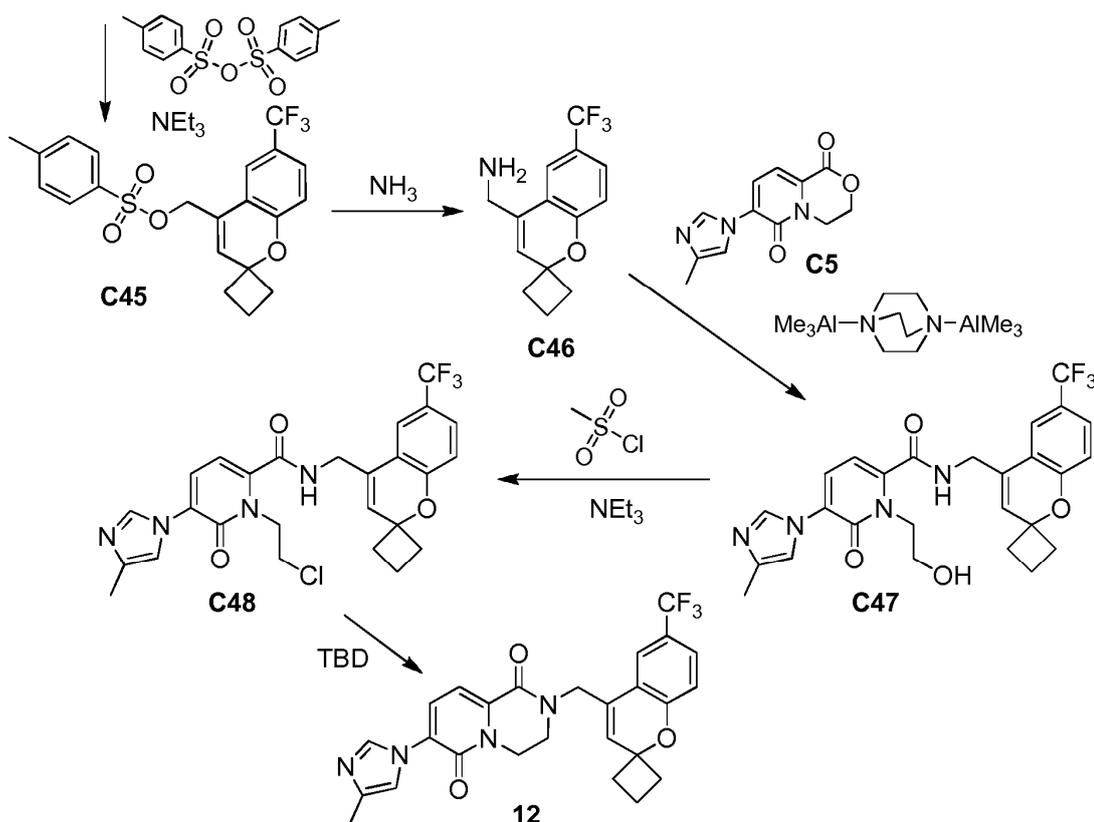
25 **10:** CLEM  $m/z$  515,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (s a, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,02 (d a,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H), 4,06-4,23 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,00 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (dd,  $J = 8,6, 5,9$  Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (dd,  $J = 8,6, 4,8$  Hz, 1H), 0,93 (dd,  $J = 5,6, 5,1$  Hz, 1H). Tiempo de retención: 8,93 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto).

30 **11:** CLEM  $m/z$  515,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (s a, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,02 (d a,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 4,06-4,23 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,01 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,07 (dd,  $J = 8,7, 4,8$  Hz, 1H), 0,93 (dd,  $J = 5,4, 4,9$  Hz, 1H). Tiempo de retención: 11,10 minutos, usando condiciones HPLC idénticas a las descritas para el 10.

### 35 Ejemplo 12

7-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-((6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (12)





#### Etapa 1. Síntesis de 1-etinilciclobutanol (C40).

Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 21,4 ml, 10,7 mmol) durante 5 minutos a una solución a 0 °C de ciclobutanona (500 mg, 7,13 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0 °C, después de lo cual se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y la suspensión resultante se concentró al vacío. El jarabe residual se diluyó con agua (5 ml), se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido de color pardo. Rendimiento: 500 mg, 5,20 mmol, 73 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,55 (s, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H).

#### Etapa 2. Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 1-etinilciclobutilo (C41).

A una solución a 0 °C de C40 (2,2 g, 23 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (4,36 g, 22,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,09 g, 27,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 5,2 g, 21 mmol, 91 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 7,83 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

#### Etapa 3. Síntesis de 1-[(1-etinilciclobutil)oxi]-4-(trifluorometil)benceno (C42).

Se añadió cloruro de cobre (II) (20 mg, 150 μmol) a una solución a 0 °C de C41 (2,2 g, 8,8 mmol) y 4-(trifluorometil)fenol (1,56 g, 9,62 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después, se introdujo gota a gota una solución de N,N-diisopropiletilamina (1,53 ml, 8,78 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas mientras que se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la retirada del acetonitrilo a presión reducida, se añadieron hexanos y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa de hidróxido sódico, ácido clorhídrico acuoso diluido, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. Después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 1,1 g, 4,6 mmol, 52 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 2,61-2,72 (m, 3H), 2,48-2,60 (m, 2H), 1,92-2,13 (m, 2H).

#### Etapa 4. Síntesis de 3-{1-[4-(trifluorometil)fenoxi]ciclobutil}prop-2-in-1-ol (C43).

A una solución a -78 °C de C42 (1,1 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió n-butilitio (solución 2,4 M

en hexanos, 2,8 ml, 6,7 mmol). Después de 30 minutos, se añadió paraformaldehído (0,288 g, 9,59 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (20 ml), se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 0,88 g, 3,2 mmol, 70 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 1,92-2,11 (m, 2H), 1,52 (t, J = 6,3 Hz, 1H).

*Etapa 5. Síntesis de [6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metanol (C44).*

Se añadió hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina]oro (I) (31 mg, 40 μmol) a una solución de **C43** (1,1 g, 4,1 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 20 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 0,90 g, 3,3 mmol, 80 %. CGEM *m/z* 270 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (s a, 1H), 7,39 (d a, J = 8,3, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,13-6,15 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H, asumido; oscurecido parcialmente por el pico de agua).

*Etapa 6. Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de [6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metilo (C45).*

Se añadió trietilamina (0,155 ml, 1,11 mmol) a una solución a 0 °C de **C44** (200 mg, 0,74 mmol) y anhídrido *p*-toluenosulfónico (628 mg, 1,92 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubiese agitado durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 200 mg, 0,47 mmol, 64 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,12 (d a, J = 2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,11 (s a, 1H), 4,87 (d, J=0,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41-2,51 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H).

*Etapa 7. Síntesis de 1-[6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metanamina (C46).*

El compuesto **C45** (250 mg, 0,589 mmol) y amoniaco metanólico (5,0 ml) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se diluyó con agua enfriada (10 ml) y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 5 % al 10 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 130 mg, 0,483 mmol, 82 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,41 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,08 (s a, 1H), 3,72 (s a, 2H), 2,43-2,55 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,6-1,79 (m, 1H, asumido; oscurecido parcialmente por el pico de agua).

*Etapa 8. Síntesis de 1-(2-hidroxietyl)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-N-[[6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil]-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C47).*

A una solución de **C46** (150 mg, 0,557 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió en porciones aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (286 mg, 1,12 mmol). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 70 °C, después de lo cual se trató con **C5** (205 mg, 0,836 mmol) y la agitación se continuó a 70 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml). Se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, seguido de diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró. La capa acuosa del filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: 10:1 de diclorometano / metanol) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 150 mg, 0,29 mmol, 52 %. CLEM *m/z* 515,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14-9,21 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,42 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,48 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,21-4,27 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,66-1,80 (m, 1H).

*Etapa 9. Síntesis de 1-(2-cloroetyl)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-N-[[6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil]-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C48)*

A una solución a 0 °C de **C47** (148 mg, 0,288 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (80 μl, 0,57 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (27 μl, 0,35 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y con salmuera

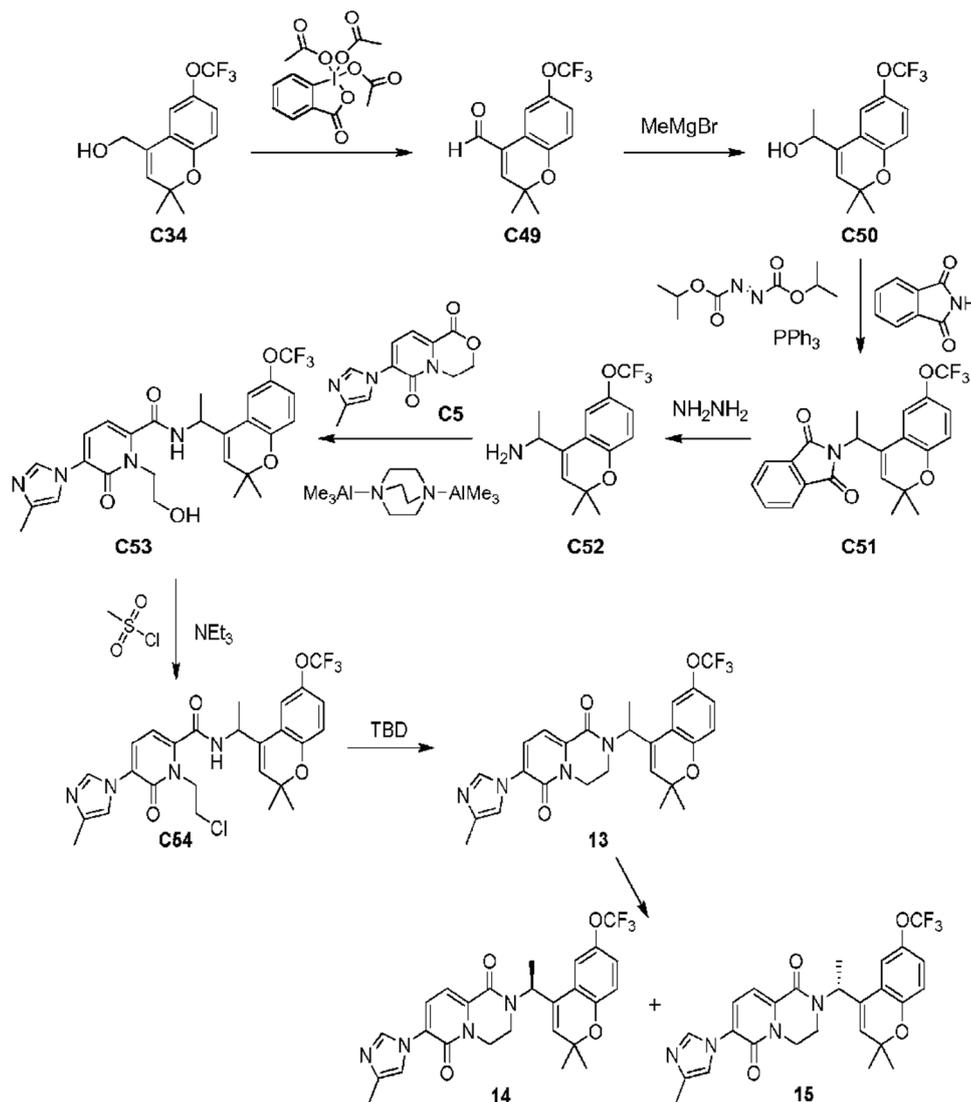
(10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 140 mg, 0,263 mmol, 91 %. CLEM  $m/z$  533,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Etapa 10. Síntesis de 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (12).**

A una solución de **C48** (de la etapa previa, 140 mg, 0,263 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (131 mg, 0,941 mmol). Después de 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 10 % en diclorometano) fue seguida de purificación adicional a través de HPLC de fase inversa (Columna: XTerra RP18, 10  $\mu$ m; Fase móvil A: acetato de amonio acuoso 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 100 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 22,0 mg, 44,3  $\mu$ mol, 17 %. CLEM  $m/z$  497,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,21-8,31 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,31 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,7-1,79 (m, 1H, asumido; oscurecido parcialmente por el pico de agua).

### Ejemplos 13, 14 y 15

20 **2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (13)**, **2-[(1S)-1-[2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (14)** y **2-[(1R)-1-[2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (15)**



**Etapa 1. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-carbaldehído (C49).**

A una solución a 0 °C de **C34** (2,2 g, 8,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (6,80 g, 16,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después de la cual se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 1,5 g, 5,5 mmol, 69 %. CGEM *m/z* 272 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,08 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).

**Etapa 2. Síntesis de 1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]jetanol (C50).**

A una solución a 0 °C de **C49** (1,5 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 2,75 ml, 8,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 30 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 1,1 g, 3,8 mmol, 69 %. CGEM *m/z* 288 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d a, J = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,79 (s a, 1H), 4,79 (c a, J = 6,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

**Etapa 3. Síntesis de 2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (C51).**

A una solución a 0 °C de **C50** (1,5 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,5 g, 5,7 mmol) y ftalimida (0,84 g, 5,7 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (1,13 ml, 5,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriada con hielo (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo. Rendimiento: 1,2 g, 2,9 mmol, 56 %. CGEM *m/z* 417 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,91 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 5,39 (c a, J = 7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

**Etapa 4. Síntesis de 1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]jetanamina (C52).**

A una solución a 0 °C de **C51** (1,5 g, 3,6 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,90 g, 18 mmol). Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,90 g, 3,1 mmol, 86 %. CLEM *m/z* 288,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,38 (d a, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (s a, 1H), 3,91 (c a, J = 6,4 Hz, 1H), 1,72 (s muy a, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

**Etapa 5. Síntesis de N-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C53).**

El compuesto **C52** se convirtió en el producto, que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro, de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **C47** en el Ejemplo 12. Rendimiento: 300 mg, 0,56 mmol, 56 %. CLEM *m/z* 533,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,16 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,96-5,05 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 5,3, 5,1 Hz, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 3,53-3,68 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,34-1,41 (m, 9H).

**Etapa 6. Síntesis de 1-(2-cloroetil)-N-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida (C54).**

El compuesto **C53** (350,0 mg, 0,657 mmol) se convirtió en el producto usando el procedimiento empleado para la síntesis de C39 en los Ejemplos 9, 10 y 11. El producto se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo, el cual se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM *m/z* 551,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 7. Síntesis de 2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (13), 2-((1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (14) y 2-((1R)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (15).**

Se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimidol[1,2-a]pirimidina (310 mg, 2,23 mmol) a una solución de C54 (de la etapa previa, ≤0,657 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura

ambiente. Después de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 5 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 10 % en diclorometano), seguido por HPLC preparativa (Columna: Dr. Maisch HPLC GmbH Reprisil-Gold C18, 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio acuoso 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 100 %), proporcionó el material racémico **13** en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 95 mg, 0,18 mmol, 27 % en dos etapas. CLEM  $m/z$  515,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (c a, J=7 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,24 (ddd, J = 14,5, 7, 4 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 14,5, 8, 4 Hz, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,5, 7, 4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H). Las muestras de los dos enantiómeros se obtuvieron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). Ambas se obtuvieron en forma de sólidos de color blanquecino. El enantiómero que eluyó en primer lugar se asignó como el Ejemplo **14** y el enantiómero que eluyó en último lugar como el Ejemplo **15**. Las configuraciones absolutas de estos compuestos se asignaron en analogía a las de los Ejemplos **24** y **25**, de acuerdo con sus actividades biológicas relativas (véase Tabla 8).

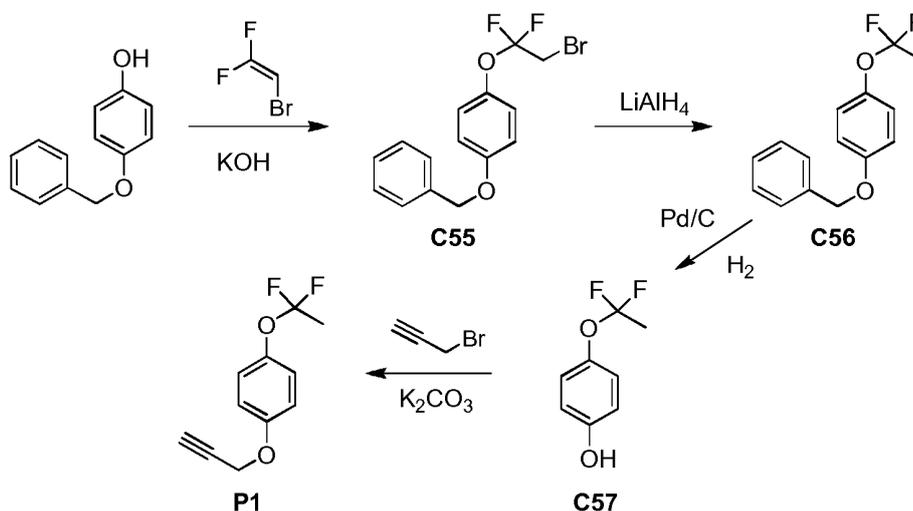
**14**: CLEM  $m/z$  515,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,00 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (c a, J = 7 Hz, 1H), 5,82-5,84 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 14,2, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 14,2, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 13,4, 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,4, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H). Tiempo de retención: 7,35 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto).

**15**: CLEM  $m/z$  515,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,00 (d a, J = 9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (c a, J = 7 Hz, 1H), 5,82-5,84 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 14,2, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 14,2, 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 13,4, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,5, 7, 4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,6 (s, 3H, asumido; oscurecido mediante un pico de agua), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H). Tiempo de retención: 10,24 minutos, usando condiciones HPLC idénticas a las descritas anteriormente para el **14**.

### Preparaciones

#### Preparación 1

**1-(1,1-Difluoroetoxi)-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (P1)**



#### Etapa 1. Síntesis de 1-(benciloxi)-4-(2-bromo-1,1-difluoroetoxi)benceno (C55).

Una mezcla de 4-(benciloxi)fenol (25,0 g, 125 mmol), 2-bromo-1,1-difluoroetene (17,8 g, 125 mmol) e hidróxido potásico (7,00 g, 125 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y agua (10 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La capa acuosa se descargó y la capa orgánica se concentró hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Este se diluyó con heptano (100 ml) y se filtró a través de un lecho de 2 cm de gel de sílice. El lecho eluyó adicionalmente con una mezcla 1:10 de acetato de etilo y heptano y los filtrados orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en heptano para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 36,5 g, 106 mmol, 85 %. CGEM  $m/z$  342, 344 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,47 (m, 5H), 7,14 (d a, J = 9,1 Hz, 2H), 6,95 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,75 (t, J = 8,8 Hz, 2H).

#### Etapa 2. Síntesis de 1-(benciloxi)-4-(1,1-difluoroetoxi)benceno (C56).

5 Se añadió de un modo gota a gota hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 119 ml, 119 mmol) a una solución a 0 °C de **C55** (37,0 g, 108 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), a una velocidad que mantenía la temperatura interna de la reacción a <10 °C. Después de 10 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después de lo cual se añadió cuidadosamente una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1 equivalente), la mezcla se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con acetato de etilo. Las capas orgánicas de los filtrados se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La recrystalización del residuo a partir de heptano proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 25,0 g, 94,6 mmol, 88 %. CGEM  $m/z$  264 (M+). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,47 (m, 5H), 7,11 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 6,93 (d a, J = 9,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 1,90 (t, J = 13,2 Hz, 3H).

10 **Etapa 3. Síntesis de 4-(1,1-difluoroetoxi)fenol (C57).**

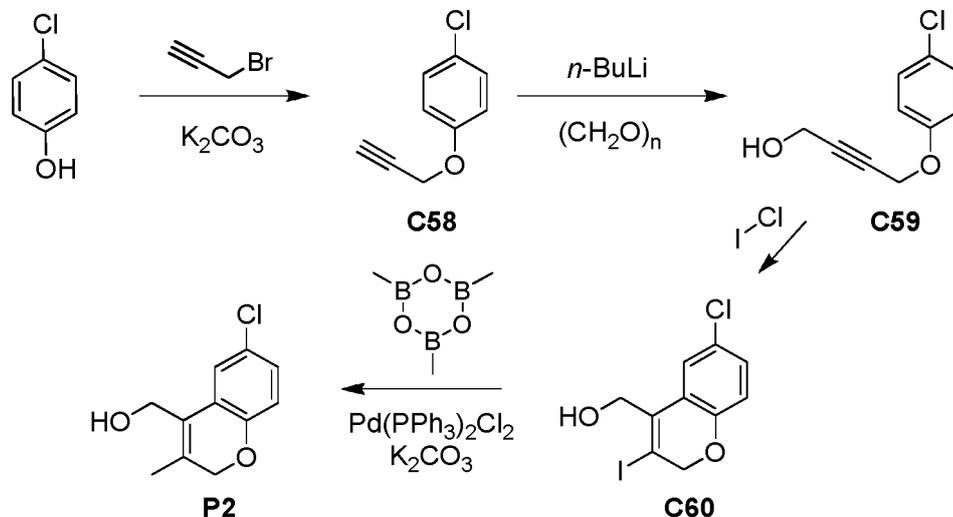
Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 2,5 g) a una solución de **C56** (25,0 g, 94,6 mmol) en etanol (300 ml) y la mezcla se hidrogenó a 0,69 MPa durante 5 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto. Rendimiento: 11,5 g, 66,0 mmol, 70 %. CGEM  $m/z$  174 (M+). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,06 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 6,78 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 4,6-5,0 (s a, 1H), 1,90 (t, J = 13,2 Hz, 3H).

15 **Etapa 4. Síntesis de 1-(1,1-difluoroetoxi)-4-(prop-2-in-1-ilo)benzeno (P1).**

20 Una mezcla de **C57** (5,6 g, 32 mmol), 3-bromoprop-1-ina (80 %, 3,6 ml, 32 mmol) y carbonato potásico (8,9 g, 64 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 5,6 g, 26 mmol, 81 %. CGEM  $m/z$  212 (M+). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12 (d a, J = 9,1 Hz, 2H), 6,94 (d a, J = 9,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 13,3 Hz, 3H).

**Preparación 2**

**(6-Cloro-3-metil-2H-cromen-4-il)metanol (P2)**



25 **Etapa 1. Síntesis de 4-clorofenil prop-2-in-1-il éter (C58).**

30 Se añadió carbonato potásico (22,5 g, 163 mmol) a una solución de 4-clorofenol (15,0 g, 117 mmol) en acetona (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se introdujo 3-bromoprop-1-ina (16,5 g, 139 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 5 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 14,0 g, 84,0 mmol, 72 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

**Etapa 2. Síntesis de 4-(4-clorofenoxi)but-2-in-1-ol (C59).**

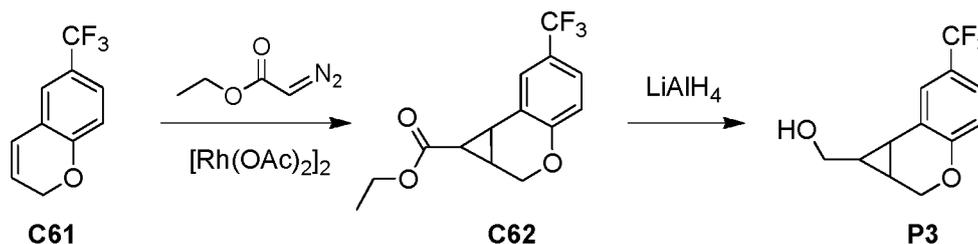
35 El compuesto **C58** se convirtió en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis del **C43** en el Ejemplo 12. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 3,0 g, 15 mmol, 54 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 1,6 Hz, 2H).

**Etapa 3. Síntesis de (6-cloro-3-yodo-2H-cromen-4-il)metanol (C60).**

Se añadió gota a gota una solución de monocloruro de yodo (11,6 g, 71,4 mmol) en nitrometano (80 ml) a una solución a -30 °C de **C59** (10 g, 51 mmol) en nitrometano (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de la adición de acetato de etilo (500 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (500 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después de lo cual la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,1 g, 13 mmol, 25 %. CGEM  $m/z$  322, 324 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

**Etapa 4. Síntesis de (6-cloro-3-metil-2H-cromen-4-il)metanol (P2).**

A una solución de **C60** (2,0 g, 6,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadieron trimetilboroxina (778 mg, 6,20 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (435 mg, 0,620 mmol), seguido de carbonato potásico (1,71 g, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 7 horas. Después se diluyó con agua (100 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas; la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas y los filtrados se lavaron con agua (200 ml) y con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 280 mg, 1,33 mmol, 21 %. CGEM  $m/z$  210, 212 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,35 (t, J = 5,4 Hz, 1H).

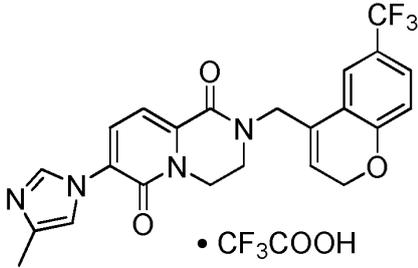
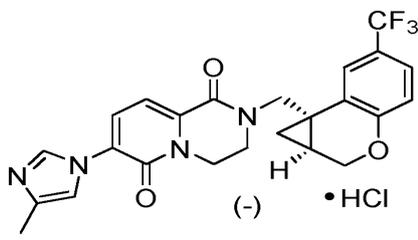
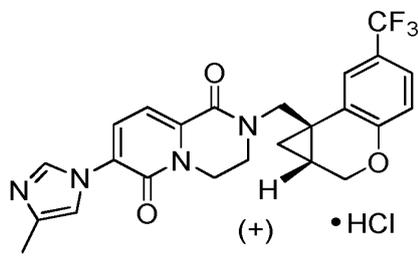
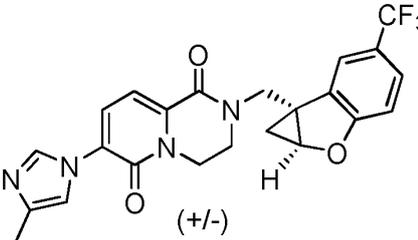
**Preparación 3****[6-(Trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]metanol (P3)****Etapa 1. Síntesis de 6-(trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-carboxilato de etilo (C62).**

Se añadió dímero acetato de rodio (II) (0,663 g, 1,50 mmol) a una solución de 6-(trifluorometil)-2H-cromeno (**C61**, preparada a partir de 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benzoceno usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C8** en los Ejemplos 2, 3 y 4) (3,0 g, 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (75 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (3,4 g, 30 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) durante 1,5 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido. Rendimiento: 800 mg, 2,8 mmol, 19 %. CGEM  $m/z$  286 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (s a, 1H), 7,37 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 11 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 4, 4 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

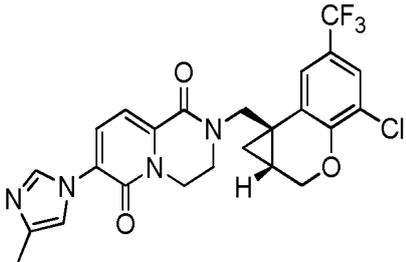
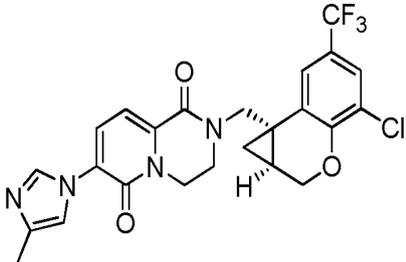
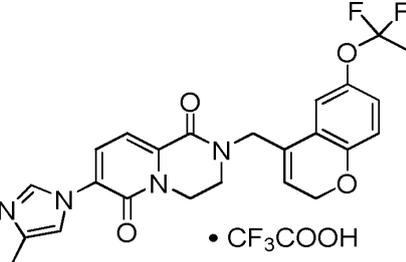
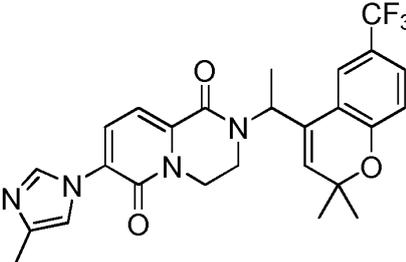
**Etapa 2. Síntesis de [6-(trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]metanol (P3).**

A una solución a 0 °C de **C62** (300 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,0 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de inactivarse con una solución acuosa saturada de sulfato sódico, la mezcla se filtró, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 30 % en hexanos) proporcionó el producto en forma de un líquido. Rendimiento: 100 mg, 0,41 mmol, 39 % CGEM  $m/z$  244 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd a, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H).

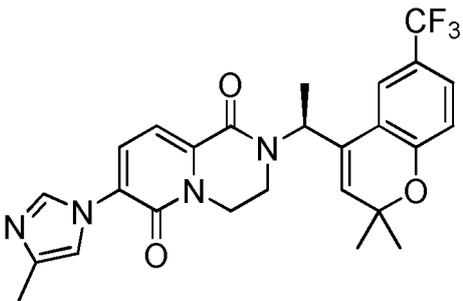
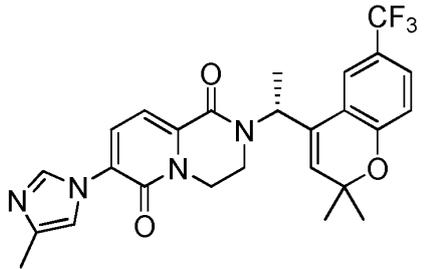
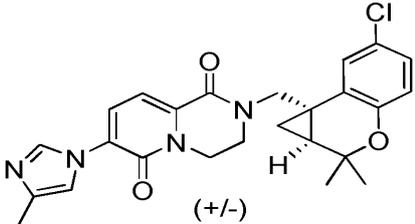
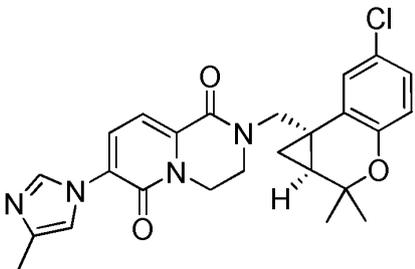
Tabla 6. Procedimiento de síntesis y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 16 - 37.

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado m/z [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
16	Ej. 13, 14 y 15 <sup>1</sup>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	8,22 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (t a, J = 3,5 Hz, 1H), 4,89 (d a, J = 3,5 Hz, 2H), 4,62 (s a, 2H), 4,24-4,29 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 2,27 (s, 3H) <sup>2</sup> ; 457,1
17	Ej. 9, 10 y 11 <sup>1,3,4,5</sup>	 <p>(-) • HCl</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,33 (dd a, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,37-4,44 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,62 (ddd, J = 13,5, 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 1,14-1,22 (m, 2H); 471,2
18	Ej. 9, 10 y 11 <sup>1,3,4,5</sup>	 <p>(+) • HCl</p>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,83 (ddd, J = 13,5, 5, 5 Hz, 1H), 3,62 (ddd, J = 13,5, 9,8, 4,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,12-1,24 (m, 2H); 471,3
19	Ej. 9, 10 y 11 <sup>6,7</sup>	 <p>(+/-)</p>	8,20 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,11 (s a, 1H), 6,91 (d, J=8 Hz, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,86 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (dd, J = 6,7, 5,9 Hz, 1H), 0,60-0,64 (m, 1H); 457,0

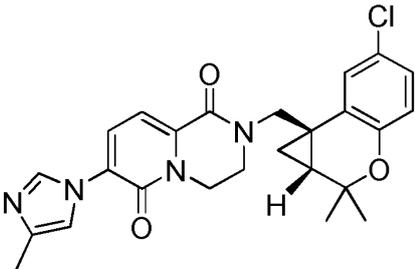
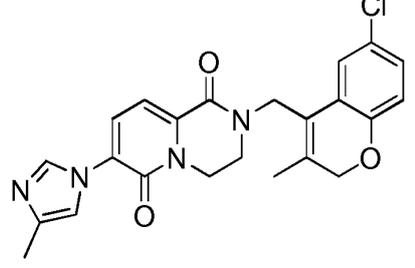
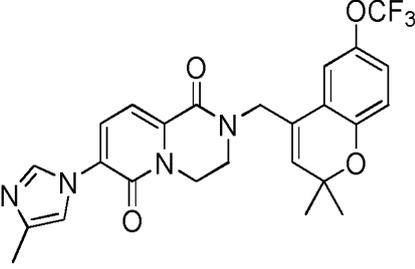
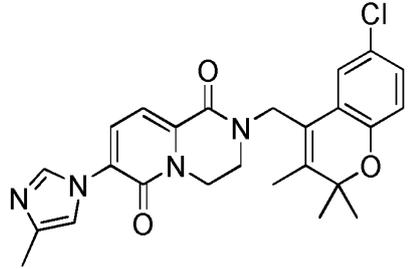
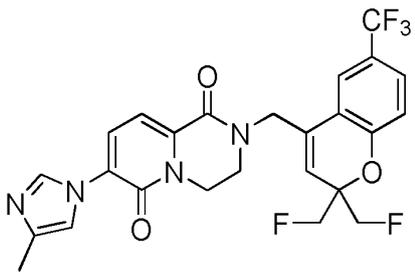
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
20	Ej. 6 <sup>8,9,5</sup>		4,98 minutos <sup>10</sup> ; 505,3
21	Ej. 6 <sup>8,9,5</sup>		5,87 minutos <sup>10</sup> ; 505,3
22	Ej. 9, 10 y 11; P1	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,98 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,78-4,81 (m, 2H), 4,51 (s a, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,88 (t, J = 13,7 Hz, 3H); 469,1
23	Ej. 13, 14 y 15; C29		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,21 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,74 (c a, J=7 Hz, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,37-1,44 (m, 6H); 499,2

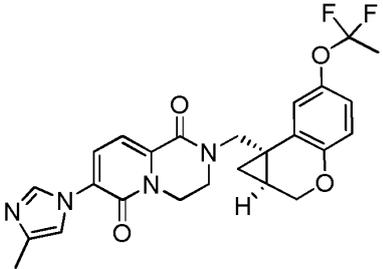
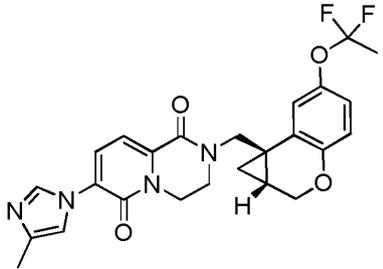
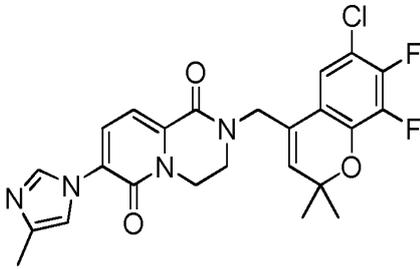
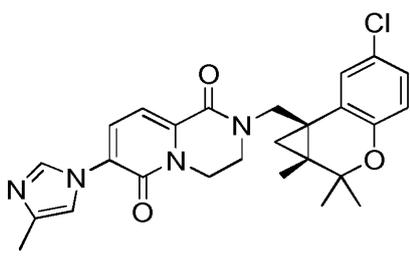
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
24	Ej. 6; C29 <sup>11</sup>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d a, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd a, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,92 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (cd, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 3,63 (ddd, J = 13,8, 5,8, 4,7 Hz, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H); 499,2
25	Ej. 13, 14 y 15 <sup>12</sup> ; C29		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,21 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,37 (s a, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,74 (c a, J = 7 Hz, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38-1,44 (m, 6H); 499,0
26	Ej. 9, 10 y 11		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,22 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,03 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,06 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 0,90 (dd, J = 5, 5 Hz, 1H); 465,4
27	Ej. 9, 10 y 11 <sup>13</sup>		8,21 (s a, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,22 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,74 (dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 6,5 Hz, 1H), 1,04 (dd, J = 9, 5 Hz, 1H); 465,2

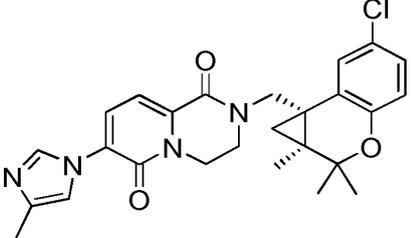
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
28	Ej. 9, 10 y 11 <sup>13</sup>		8,21 (s a, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,22 (d, <i>J</i> = 14,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,74 (dd, <i>J</i> = 9, 6 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (dd, <i>J</i> = 5, 5 Hz, 1H), 1,04 (dd, <i>J</i> = 9, 5 Hz, 1H); 465,0
29	Ej. 9, 10 y 11; P2		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d a, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); 437,2, 439,2
30	Ej. 9, 10 y 11; C34		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,18-4,25 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); 500,9
31	Ej. 5 <sup>14</sup>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,07-4,13 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); 465,0
32	Ej. 12 <sup>15</sup>		8,24-8,32 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,18 (s a, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47-4,69 (m, 4H), 4,28-4,34 (m, 2H), 3,56-3,63 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); 521,1

(continuación)

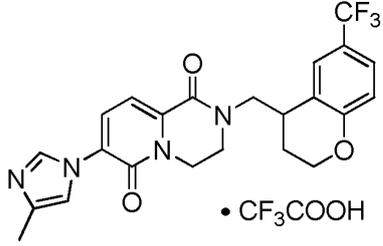
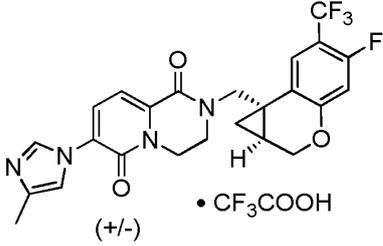
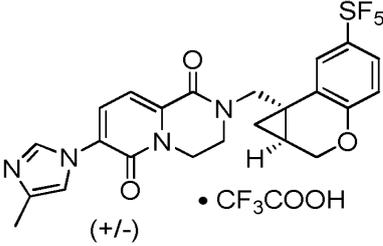
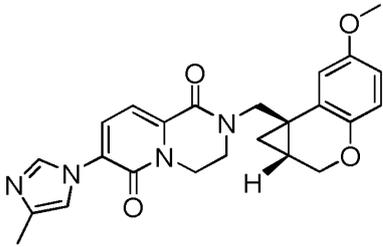
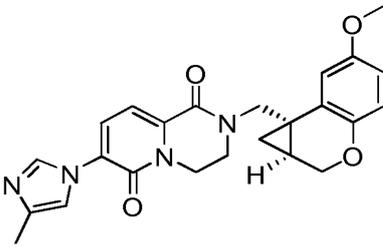
Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
33	Ej. 9, 10 y 11 <sup>16,5</sup> ; P1		5,73 minutos <sup>17</sup> ; 483,4
34	Ej. 9, 10 y 11 <sup>16,5</sup> ; P1		4,54 minutos <sup>17</sup> ; 483,4
35	Ej. 1 <sup>18</sup>		8,22 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25-4,31 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); 487,1, 489,2
36	Ej. 9, 10 y 11 <sup>14,19,5</sup>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,5-3,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 479,2

(continuación)

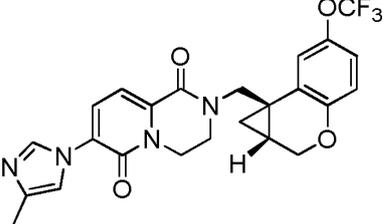
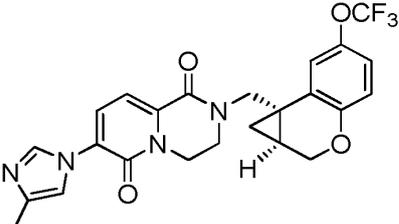
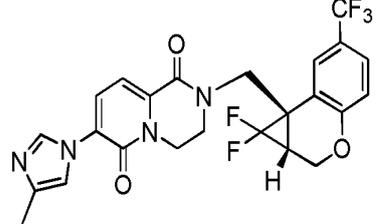
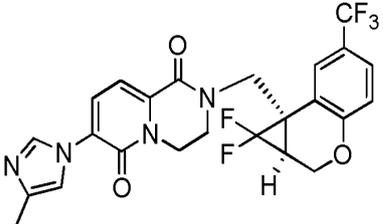
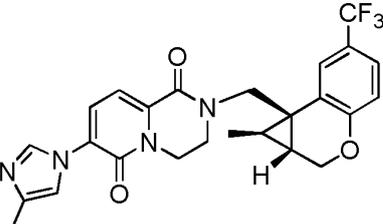
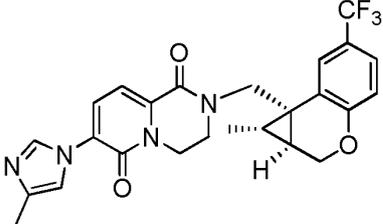
Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm); CLEM, ion observado <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> o tiempo de retención HPLC (minutos); CLEM <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> (a menos que se indique lo contrario)
37	Ej. 9, 10 y 11 <sup>14,19,5</sup>		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,22 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,51 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,5-3,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 479,3

1. El [6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanol requerido se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de **C25** en el Ejemplo **6**, usando 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benzeno como material de partida.
2. La RMN se obtuvo de la base libre.
3. En este caso, el anillo de cierre se realizó en el intermedio 1-(2-hidroxiethyl)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.
4. Las bases libres de los enantiómeros **17** y **18** se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 µm; Eluyente: 4:1 de dióxido de carbono / metanol). El enantiómero que eluyó en primer lugar fue el **18**, el cual mostró una rotación óptica positiva (+). El Ejemplo **17** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar y dio una rotación óptica negativa (-).
5. Las configuraciones absolutas indicadas se asignaron por analogía con los Ejemplos **3** y **4**, de acuerdo con las actividades biológicas relativas de los enantiómeros (véase la Tabla **8**).
6. Se hizo reaccionar 5-(trifluorometil)-1-benzofurano con cloruro de (clorometileno)dimetilamonio para proporcionar 5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-carbaldehído. Este se redujo usando borohidruro sódico para proporcionar el [5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metanol requerido.
7. En este caso, se usó un grupo saliente de mesilato, en lugar de un bromuro, para la introducción del grupo amina.
8. Se preparó el [4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol requerido a partir de [6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metanol (véase el Ejemplo **17**) a través de la reacción con *N*-clorosuccinimida en ácido acético.
9. Los Ejemplos **20** y **21** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® OJ-H, 5 µm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol). El Ejemplo **20** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar y el Ejemplo **21** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar.
10. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® OJ-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol; Caudal: 1,5 ml/minuto.
11. El compuesto **C29** se convirtió en la (1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etanamina requerida por reacción con *R*-(+)-*tert*-butil sulfinamida en presencia de etóxido de titanio (IV); después el intermedio resultante se sometió a reacción con metililitio. Véase G. Liu y col., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 9913-9914 y G. Liu y col., J. Org. Chem. 1999, 64, 1278-1284.
12. En este caso, el compuesto final se sintetizó como el racemato (Ejemplo **23**) y después se sometió a HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). El Ejemplo **25** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar; Tiempo de retención: 11,26 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto). [En este conjunto de condiciones HPLC, el enantiómero del Ejemplo **24** exhibió un tiempo de retención de 8,94 minutos.]
13. Los Ejemplos **27** y **28** se sintetizaron como el racemato (Ejemplo **26**) y después se separaron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). El Ejemplo **27** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 17,75 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto). El Ejemplo **28** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 21,49 minutos en las mismas condiciones HPLC.
14. Se preparó el 4-(4-clorofenoxi)-4-metilpent-2-in-1-ol a partir de 4-clorofenol usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C22** en el Ejemplo **6**. Después, este intermedio se convirtió a (6-cloro-2,2,3-trimetil-2H-cromen-4-il)metanol de acuerdo con la química descrita para la transformación de **C59** a **P2** en la Preparación P2.
15. En este caso, el material de partida fue 1,3-difluoropropan-2-ona.
16. Los Ejemplos **33** y **34** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; Fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono / hidróxido de amonio al 0,2 % en metanol). El Ejemplo **34** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar y el Ejemplo **33** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar.
17. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono / hidróxido de amonio al 0,2 % en metanol; Caudal: 1,5 ml/minuto.
18. Se preparó el 4-cloro-2,3-difluorofenol requerido a través de la reacción de ácido (4-cloro-2,3-difluorofenil)borónico con OXONE® (peroximonosulfato potásico) en acetona y agua.
19. Los Ejemplos **36** y **37** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de HPLC quiral. El Ejemplo **36** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 17,84 minutos (Columna: YMC Amylose-C, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en etanol; Caudal: 0,5 ml/minuto). El Ejemplo **37** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 27,27 minutos en las mismas condiciones HPLC.

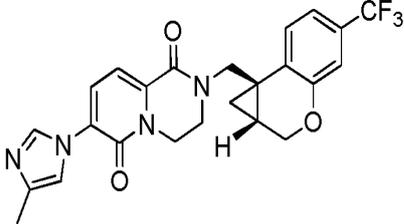
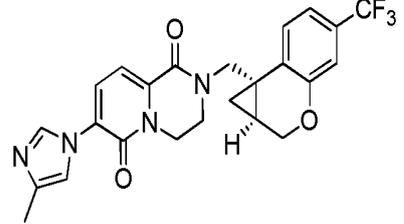
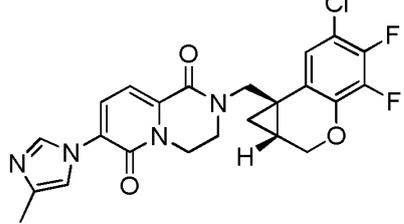
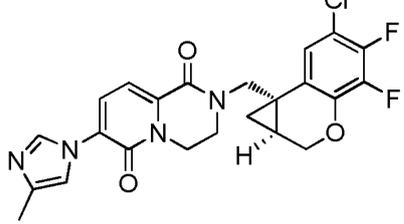
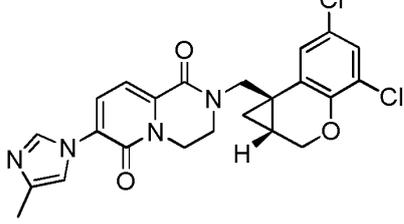
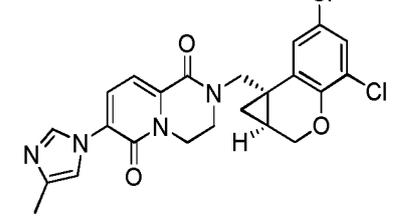
Tabla 7. Procedimiento de síntesis y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 38 - 66.

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
38 (ej. de ref.)	Ej. 13, 14 y 15 <sup>1,2</sup>	 <p>• CF<sub>3</sub>COOH</p>	459,2
39	Ej. 9, 10 y 11 <sup>3</sup>	 <p>(+/-) • CF<sub>3</sub>COOH</p>	489,2
40	Ej. 9, 10 y 11 <sup>4,2</sup>	 <p>(+/-) • CF<sub>3</sub>COOH</p>	529,3
41	Ej. 39 <sup>5,6</sup>		434,7
42	Ej. 39 <sup>5,6</sup>		434,7

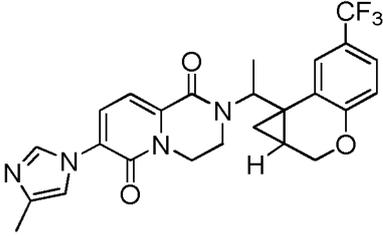
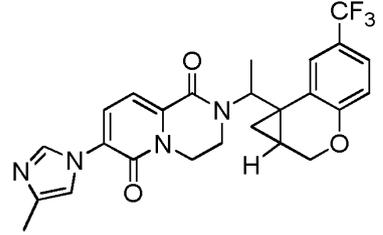
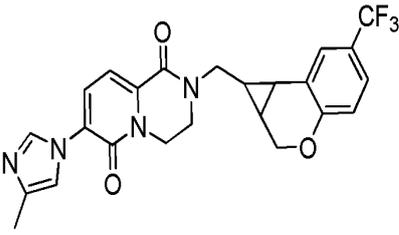
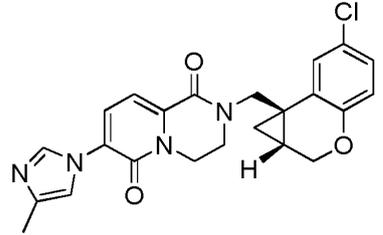
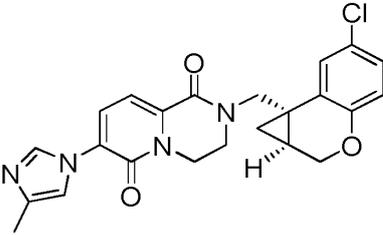
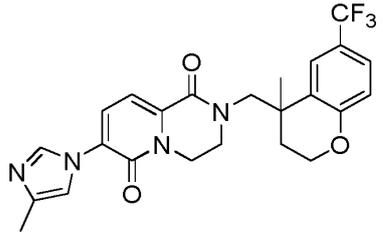
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
43	Ej. 39 <sup>7,6</sup>		488,6
44	Ej. 39 <sup>7,6</sup>		488,6
45	Ej. 6 <sup>8,9,6</sup>		508,1
46	Ej. 6 <sup>8,9,6</sup>		508,2
47	Ej. 9, 10 y 11 <sup>1,10,6</sup>		486,6
48	Ej. 9, 10 y 11 <sup>1,10,6</sup>		486,6

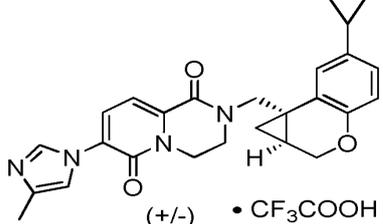
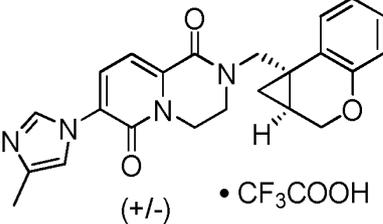
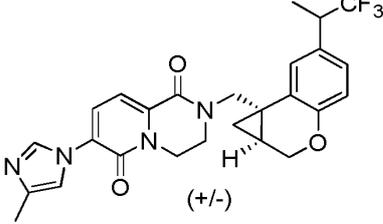
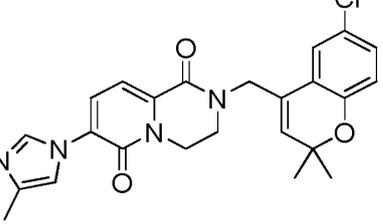
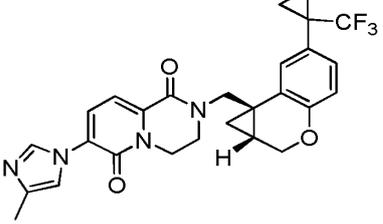
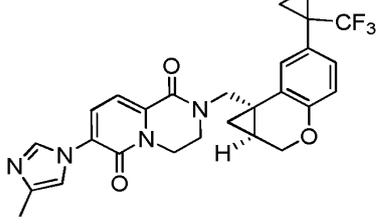
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
49	Ej. 9, 10 y 11 <sup>11,6</sup>		471,0
50	Ej. 9, 10 y 11 <sup>11,6</sup>		471,0
51	Ej. 9, 10 y 11 <sup>12,13,6</sup>		473,0
52	Ej. 9, 10 y 11 <sup>12,13,6</sup>		473,2
53	Ej. 9, 10 y 11 <sup>14,6</sup>		471,2, 473,2, 475,2
54	Ej. 9, 10 y 11 <sup>14,6</sup>		471,2, 473,2, 475,3

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
55	Ej. 24 <sup>15</sup>		485,3
56	Ej. 24 <sup>15</sup>		485,3
57 (ej. de ref.)	Ej. 9, 10 y 11; P3		471,2
58	Ej. 9, 10 y 11 <sup>16,6</sup>		436,8
59	Ej. 9, 10 y 11 <sup>16,6</sup>		437,2, 439,3
60	Ej. 9, 10 y 11 <sup>17</sup>		473,0

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, $m/z$ [M+H] <sup>+</sup>
61	Ej. 9, 10 y 11 <sup>18</sup> ; C15	 <p>(+/-) • CF<sub>3</sub>COOH</p>	443,2
62	9, 10 y 11 <sup>19</sup> ; C15	 <p>(+/-) • CF<sub>3</sub>COOH</p>	403,1
63	Ej. 5 <sup>20,21</sup>	 <p>(+/-)</p>	499,0
64	Ej. 9, 10 y 11	 <p>(+/-)</p>	450,9
65	Ej. 9, 10 y 11 <sup>22,23,6</sup>	 <p>(+/-)</p>	511,3
66	Ej. 9, 10 y 11 <sup>22,23,6</sup>	 <p>(+/-)</p>	511,3

1. [6-(Trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanol, preparado de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de **C25** en el Ejemplo 6, usando 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benzeno como material de partida, se hidrogenó sobre hidróxido de paladio para proporcionar 1-[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metanamina.
2. En este caso, el cierre del anillo se realizó en el intermedio 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.
3. En este caso, la ciclación de 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]but-2-in-1-ol se realizó usando yoduro de indio (III) en 1,2-dicloroetano a temperatura elevada, para proporcionar [7-fluoro-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanol.
4. Se hizo reaccionar 4-(pentafluoro- $\lambda^6$ -sulfanil)fenol con but-2-in-1,4-diol de acuerdo con el procedimiento descrito para síntesis de **C13** en el Ejemplo 5; el producto se cicló usando yoduro de indio (III) para proporcionar el [6-(pentafluoro- $\lambda^6$ -sulfanil)-2H-cromen-4-il]metanol requerido.
5. Los Ejemplos **41** y **42** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos. El Ejemplo **41** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 6,80 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRAL-PAK® AS-H, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol; Caudal: 1,5 ml/minuto). El Ejemplo **42** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 8,27 minutos en las mismas condiciones cromatográficas.
6. Las configuraciones absolutas indicadas se asignaron por analogía con los Ejemplos **3** y **4**, de acuerdo con las actividades biológicas relativas de los enantiómeros (véase la Tabla 8).
7. Los Ejemplos **43** y **44** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos. El Ejemplo **43** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 4,28 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRAL-PAK® IA, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono / etanol; Caudal: 1,5 ml/minuto). El Ejemplo **44** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 5,17 minutos en las mismas condiciones cromatográficas.
8. En este caso, el intermedio *terc*-butil(dimetil)[[6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metoxi]silano se sometió a difluorociclopropanación usando el procedimiento de F. Wang y col., Angew Chem., Int. Ed. 2011, 50, 7153-7157, para proporcionar *terc*-butil[[1,1-difluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa]c]cromen-7b(1H)-il]metoxi]dimetilsilano, el cual se tomó usando la química descrita en el Ejemplo 6.
9. Los Ejemplos **45** y **46** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IB, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol). El Ejemplo **45** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar; Tiempo de retención: 4,37 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol; Caudal: 1,5 ml/minuto). El Ejemplo **46** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 5,44 minutos en las mismas condiciones HPLC.
10. Los Ejemplos **47** y **48** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol). El Ejemplo **47** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar; Tiempo de retención: 8,60 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® ADH, 4,6 x 100 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono / metanol; Caudal: 1,5 ml/minuto). El Ejemplo **48** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 8,75 minutos en las mismas condiciones HPLC.
11. Los Ejemplos **49** y **50** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). El Ejemplo **49** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 8,57 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto). El Ejemplo **50** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 10,41 minutos en las mismas condiciones HPLC.
12. Se trató ácido (4-cloro-2,3-difluorofenil)borónico trató con peróxido de hidrógeno para proporcionar 4-cloro-2,3-difluorofenol; la reacción con 3-bromoprop-1-ina y carbonato potásico proporcionó 4-cloro-2,3-difluorofenil prop-2-in-1-il éter.
13. Los Ejemplos **51** y **52** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en [metanol al 10 % en acetonitrilo]). El Ejemplo **51** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 5,27 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto). El Ejemplo **52** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 6,58 minutos en las mismas condiciones HPLC.
14. Los Ejemplos **53** y **54** se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5  $\mu$ m; Fase móvil: 1:1 de dióxido de carbono / etanol). El Ejemplo **53** fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 7,80 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol; Gradiente: B del 30 % al 50 % durante 1,0 minuto, después B del 50 % al 80 % durante 8 minutos, después una parada a B al 80 % durante 0,5 minutos; Caudal: 3,0 ml/minuto). El Ejemplo **54** fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 9,32 minutos en las mismas condiciones HPLC.
15. En este caso, la adición de bromuro de metilmagnesio bromuro al intermedio 2-metil-*N*-[[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa [c]cromen-7b(1H)-il]metilideno]propano-2-sulfonamida proporcionó cuatro diastereómeros. Dos de ellos continuaron y se determinó que eran enantiómeros el uno del otro. Los Ejemplos **55** y **56** son enantiómeros

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de síntesis: Número de ejemplo; Fuente de materiales de partida no comerciales	Estructura	CLEM, <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup>
<p>individuales y enantiómeros uno del otro, pero de configuraciones absoluta y relativa desconocidas.</p> <p>16. Los Ejemplos <b>58</b> y <b>59</b> se sintetizaron como el racemato y después se separaron a través de HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol). El Ejemplo <b>58</b> fue el enantiómero que eluyó en primer lugar. Tiempo de retención: 8,85 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0,1 % en metanol; Caudal: 1,0 ml/minuto). El Ejemplo <b>59</b> fue el enantiómero que eluyó en segundo lugar, con un tiempo de retención de 11,79 minutos en las mismas condiciones HPLC.</p> <p>17. La hidrogenación de 6-(trifluorometil)-2<i>H</i>-cromen-4-carboxilato de etilo proporcionó 6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-4-carboxilato de etilo, el cual se hizo reaccionar con hidruro sódico y yodometano para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-4-carboxilato de etilo. La escisión del éster con hidróxido de litio, seguido por formación de amida mediada por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida con cloruro de amonio, dio 4-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-4-carboxamida. La reducción de hidruro de litio y aluminio de la amida proporcionó la 1-[4-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-4-il]metanamina requerida.</p> <p>18. Se hizo reaccionar <i>rel</i>-2-[[1<i>a</i>S,7<i>b</i>S)-6-bromo-1<i>a</i>,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7<i>b</i>(1<i>H</i>)-il]metil]-7-(4-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirazin-1,6-diona con bromuro de ciclopropilzinc en catalizador de bis(<i>tert</i>-butilfosfina)paladio (0) para proporcionar el producto.</p> <p>19. Se hizo reaccionar <i>rel</i>-2-[[1<i>a</i>S,7<i>b</i>S)-6-bromo-1<i>a</i>,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7<i>b</i>(1<i>H</i>)-il]metil]-7-(4-metil-1<i>H</i>-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2<i>H</i>-pirido[1,2-<i>a</i>]pirazin-1,6-diona con tris(trimetilsilil)silano y 2,2'-azobisisobutironitrilo para proporcionar el producto.</p> <p>20. En este caso, se hidrogenó el [6-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1<i>a</i>,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7<i>b</i>(1<i>H</i>)-il]metanol intermedio en lugar de ciclopropanarse, para proporcionar [6-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1<i>a</i>,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7<i>b</i>(1<i>H</i>)-il]metanol.</p> <p>21. El Ejemplo <b>63</b> se aisló como una mezcla racémica de diastereómeros.</p> <p>22. Se hizo reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,3,2-dioxaborolano con OXONE® (peroximonosulfato potásico) en acetona y agua para proporcionar 4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenol, el cual se sometió a carbonato potásico y 3-bromoprop-1-ina para proporcionar 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno.</p> <p>23. Los ejemplos <b>65</b> y <b>66</b> se sintetizaron como racemato y después se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; fase móvil: 3: 2 de dióxido de carbono / etanol). El ejemplo <b>65</b> fue el enantiómero que eluyó en primer lugar: Tiempo de retención: 7,68 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: [solución 7 M de amoníaco en etanol] al 0,2 % en etanol; Gradiente: B al 5 % durante 1,0 minuto, después B del 5 % al 60 % durante 8 minutos, después mantener a B al 60 % durante 0,5 minutos). El ejemplo <b>66</b> fue el enantiómero que eluyó en Segundo lugar, con un tiempo de retención de 8,96 minutos en las mismas condiciones de HPLC.</p>			

#### Ensayo de $\gamma$ -secretasa basado en células con lectura de ELISA

5 La capacidad de los compuestos para modular la producción de proteína beta amiloide A $\beta$ (1-42) se determinó usando células CHO que sobreexpresan WT-APP humana. Las células se sembraron a 22.000 células/100 µl por pocillo en placas transparentes de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular (Falcon) en medio basado en DMEM/F12 y se incubaron durante 24 h a 37 °C. Los compuestos para ensayar se diluyeron en DMSO al 100 % para obtener una respuesta a dosis semilogarítmica, de once puntos para determinaciones de CI<sub>50</sub>. Los compuestos se añadieron en medio nuevo para obtener DMSO final al 1 %. Se añadieron controles adecuados de vehículo o inhibidor en pocillos de control individualmente para obtener valores de inhibición mínimos o máximos, respectivamente, para la ventana de señal de ensayo antes de incubar las placas durante ~24 h a 37 °C. Este procedimiento produce medios acondicionados en cada pocillo que se ensaya para determinar los niveles de A $\beta$ (1-42) en la etapa de detección de ELISA descrita a continuación. Los cultivos celulares restantes en cada pocillo también se ensayan para determinar la toxicidad celular como se describe a continuación.

15 El revestimiento de placas de ensayo de ELISA se inició mediante la adición de 50 µl/pocillo de un anticuerpo interno específico de A $\beta$ (1-42) a (3 µg/ml) en NaHCO<sub>3</sub> 0,1 M (pH 9,0) en placas negras Maxisorp® de 384 pocillos (Nunc) y se incubaron durante una noche a 4 °C. El anticuerpo de captura se aspiró después de las placas de ensayo de ELISA y las placas se lavaron 2 x 100 µl con un lavaplaques Matrical Squirt o 3 x 90 µl con un Thermo Combi, usando tampón de lavado (PBS de Dulbecco, Tween 20 al 0,05 %). Después se añadieron 90 µl/pocillo de tampón de bloqueo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030)) a las placas. Se permitió que la incubación a temperatura ambiente continuara durante un mínimo de 2 h. Después se retiró el tampón de bloqueo y se añadieron después 20 µl/pocillo de tampón de ensayo (PBS de Dulbecco, BSA al 1,0 % (Sigma A7030), Tween 20 al 0,05 %). En este punto, se

transfirieron 35 µl (40 µl antes de agosto de 2012) (por duplicado) de medios acondicionados experimentales (descritos anteriormente) a pocillos de las placas de ELISA bloqueadas que contenían el anticuerpo de captura, seguido de incubación durante una noche a 4 °C. También se midió la toxicidad celular en las células restantes correspondientes después de la eliminación de los medios acondicionados para el ensayo de Aβ(1-42) mediante un ensayo colorimétrico de proliferación celular (ensayo de proliferación celular CellTiter 96® AQUEOUS, One Solution, Promega) según las instrucciones del fabricante.

5

Después de la incubación durante una noche de las placas de ensayo de ELISA a 4 °C, los péptidos Aβ no unidos se eliminaron mediante 2 lavados de 100 µl con un lavaplaques Matrical Squirt, o 3 lavados de 90 µl con un Thermo Combi, usando tampón de lavado. Se añadió anticuerpo monoclonal de Aβ(1-16) 6e10 marcado con Europio (Eu) (marcado a medida, PerkinElmer) (Covance n.º SIG-39320), (50 µl/pocillo de Eu-6e10 a 1:10.000, EDTA 20 µM) en tampón de ensayo. La incubación a temperatura ambiente durante un mínimo de 2 h fue seguida de 2 lavados de 100 µl con un lavaplaques Matrical Squirt, o 3 lavados de 90 µl con un Thermo Combi, usando tampón de lavado, antes de añadir 30 µl/pocillo de 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 configuración convencional de DELFIA TRF. Se realizó análisis de datos incluyendo determinación de CI<sub>50</sub> inhibitoria usando análisis de ajuste de regresión no lineal (software interno) y los valores medios de placa apropiados para los controles de inhibición máxima y mínima.

10

15

Se encuentran datos biológicos para los compuestos de los Ejemplos 1-66 en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8. Actividad biológica y nombres IUPAC para los Ejemplos 1 - 66.

Número de ejemplo	Aβ 42B CI <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Nombre IUPAC
1	7,8	2-[(6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
2	17,5	rel-2-[[[(1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
3	4,9	2-[(1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
4	172	2-[(1aR,7bR)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
5	14,1	rel-2-[[[(1aS,7bS)-6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
6	13,0	2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
7	23,4	(3S)-2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazme-1,6-diona
8	33,2	(3R)-2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazme-1,6-diona
9	6,2	rel-2-[[[(1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
10	3,5	2-[[[(1aS,7bS)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
11	150	2-[[[(1aR,7bR)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
12	9,4	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)espiro[cromen-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
13	16,7	2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazme-1,6-diona
14	6,0	2-[(1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
15	1350	2-[(1R)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
16	29,6	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
17	4,2	(-)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[[(1aS,7bS)-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal clorhidrato

18	114	(+)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1aR,7bR)-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal clorhidrato
----	-----	--

(continuación)

Número de ejemplo	A <sub>β</sub> 42B Cl <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Nombre IUPAC
19	48,5	rel-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1aS,6bS)-5-(trifluorometil)-1,1a-dihidro-6bH-ciclopropa[b][1]benzofuran-6b-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
20	155	2-[(1aR,7bR)-4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
21	8,0	2-[(1aS,7bS)-4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
22	42,5	2-[(6-(1,1-difluoroetoxi)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
23	10,5	2-[1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
24	4,9 <sup>b</sup>	2-[(1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
25	1180	2-[(1R)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
26	28,9	rel-2-[(1aS,7bS)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
27	8,3	2-[(1aS,7bS)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
28	153	2-[(1aR,7bR)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
29	17,7	2-[(6-cloro-3-metil-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
30	5,5	2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
31	37,4	2-[(6-cloro-2,2,3-trimetil-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
32	21,1	2-[[2,2-bis(fluorometil)-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
33	14,3	2-[(1aS,7bS)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
34	266 <sup>c</sup>	2-[(1aR,7bR)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
35	6,6	2-[(6-cloro-7,8-difluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
36	161	2-[(1aR,7bR)-6-cloro-1a,2,2-trimetil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
37	14,6	2-[(1aS,7bS)-6-cloro-1a,2,2-trimetil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
38 (Ejemplo de referencia)	322	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
39	22,1	rel-2-[(1aS,7bS)-5-fluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
40	9,4	rel-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1aS,7bS)-6-(pentafluoro-λ <sup>6</sup> -sulfanil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
41	756 <sup>c</sup>	2-[(1aR,7bR)-6-metoxi-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
42	181	2-[(1aS,7bS)-6-metoxi-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
43	177	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1aR,7bR)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
44	6,8	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[(1aS,7bS)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona

(continuación)

Número de ejemplo	A $\beta$ 42B Cl <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Nombre IUPAC
45	361	2-(((1aR,7bS)-1,1-difluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
46	50,9	2-(((1aS,7bR)-1,1-difluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
47	194	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1R,1aR,7bR)-1-metil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
48	18,1	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1S,1aS,7bS)-1-metil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
49	505	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1aR,7bR)-5-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
50	52,4	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1aS,7bS)-5-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
51	219	2-(((1aR,7bR)-6-cloro-4,5-difluoro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
52	11,3	2-(((1aS,7bS)-6-cloro-4,5-difluoro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
53	509	2-(((1aR,7bR)-4,6-dicloro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
54	23,2	2-(((1aS,7bS)-4,6-dicloro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
55	272	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona <sup>S245</sup>
56	62,1	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona <sup>S245</sup>
57 (Ejemplo de referencia)	161	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[6-(trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
58	248	2-(((1aR,7bR)-6-cloro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
59	31,1	2-(((1aS,7bS)-6-cloro-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
60	1090 <sup>c</sup>	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[4-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il]etil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
61	34,3	rel-2-(((1aS,7bS)-6-ciclopropil-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il] metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
62	702	rel-2-(((1aS,7bS)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal trifluoroacetato
63	31,8	rel-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1aS,7bS)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
64	37,0	2-[[6-cloro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
65	475	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1aR,7bR)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona
66	14,0	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(((1aS,7bS)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil)-3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona

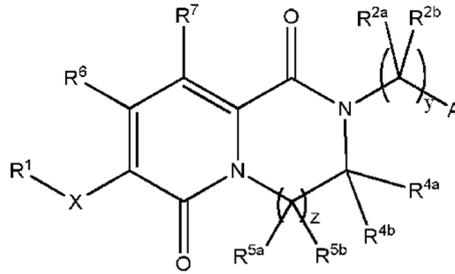
a. Los valores de Cl<sub>50</sub> indicados son la media geométrica de 2 - 4 determinaciones.

b. El valor de Cl<sub>50</sub> indicado es la media geométrica de  $\geq$  5 determinaciones.

c. El valor de Cl<sub>50</sub> es de una sola determinación.

REIVINDICACIONES

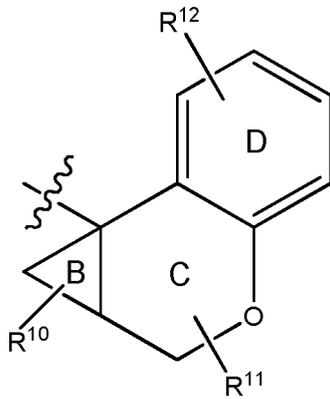
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



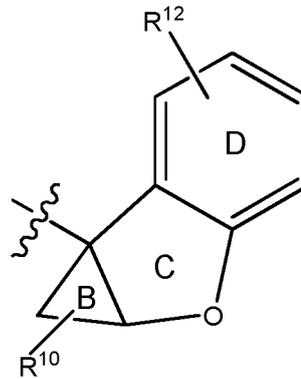
Fórmula I

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

A se selecciona entre el grupo que consiste en A1a, A1b y A3a:

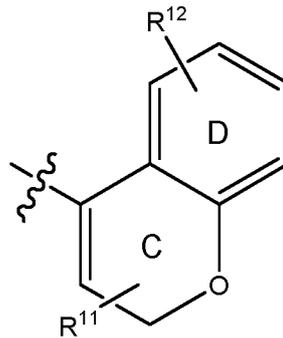


A1a



A1b

o



A3a

10 X es un heteroarilo (5 miembros) en el que el heteroarilo es imidazolilo;  
 R<sup>1</sup> es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo es metilo;  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son cada uno independientemente:

- i) hidrógeno; o
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
 z e y son cada uno 1;  
 el anillo B está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente

entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

el anillo C está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>11</sup> tal que la sustitución se produce en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en el que cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros), en el que los restos cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

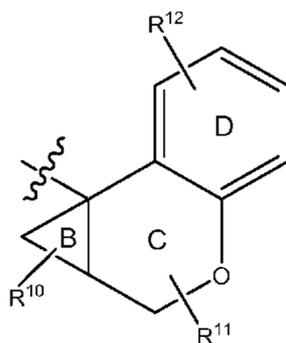
el anillo D está opcionalmente sustituido con hasta tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; y uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> es hidrógeno y el otro es metilo; R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A está representado por la Fórmula A1a:



A1a

el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); el anillo C está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>11</sup>, en el que cada R<sup>11</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros); y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo o trifluorometilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada R<sup>10</sup> es:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro, o
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;

cada R<sup>11</sup> es:

- i) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; o
- ii) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o

dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

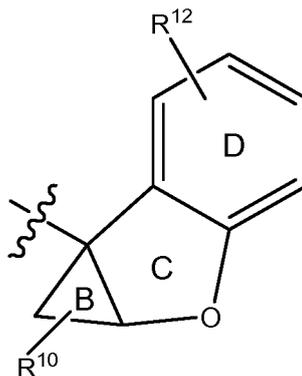
- i) un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclobutilo; o
- ii) un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) en el que el heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R<sup>12</sup> es:

- i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;
- ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;

- iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;  
 iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;  
 v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;  
 vi) -SF<sub>5</sub>; o  
 vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A está representado por la Fórmula A1b:

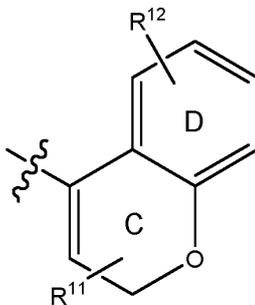


A1b

en la que:

el anillo B está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sup>10</sup>, en el que cada R<sup>10</sup> se selecciona entre halógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre metilo o trifluorometilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A está representado por la Fórmula A3a:



A3a

en la que:

el anillo C está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>11</sup>, en el que cada R<sup>11</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros); el anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres R<sup>12</sup>, en el que cada R<sup>12</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SF<sub>5</sub> y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada R<sup>11</sup> se selecciona entre:

- i) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo; o  
 ii) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; o

dos R<sup>11</sup> tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman:

- i) un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclobutilo; o  
 ii) un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) en el que el heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R<sup>12</sup> se selecciona entre:

- 5 i) halógeno seleccionado entre flúor o cloro;  
 ii) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metilo;  
 iii) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es metoxi;  
 iv) haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo;  
 v) haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se selecciona entre fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;  
 10 vi) -SF<sub>5</sub>; o  
 vii) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo y trifluorometilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 2-[(6-Cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 2-[[2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 20 2-[[[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 2-[[[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 2-[(1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 25 2-[[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2H-cromen-4-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 2-[[[(1aS,7bS)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;  
 2-[[[(1aS,7bS)-4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-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-[[[(1aR,7bR)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona; y  
 7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-[[[(1aS,7bS)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metil]-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona.

- 35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la neurodegeneración y los trastornos psiquiátricos, incluyendo enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Niemann-Pick de tipo C.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.