Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 288420 0000 0000	2015-12-03 13:01:05	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 835
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	131291	$ 503500	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS HETEROAROMÁTICOS Y SU USO COMO LIGANDOS D1 DE DOPAMINA.

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	PFIZER INC	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	235 East 42nd Street, New York, New York 10017	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW YORK - NEW YORK

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1038620-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	PFIZER INC	NN	1038620

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Michael Aaron BRODNEY	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	100 Upland Ave. Newton, Massachusetts 02461	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - NEWTON

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5 Inventor(es)

	Apellidos - Nombres	Domicilio
1.	BRODNEY Michael Aaron	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	DAVOREN Jennifer Elizabeth	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	DOUNAY Amy Beth	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	EFREMOV Ivan Viktorovich	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5.	GRAY David Lawrence Firman	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	GREEN Michael Eric	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	HENDERSON Jaclyn Louise	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8.	LEE Chewah	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9.	MENTE Scot Richard	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
10.	O´NEIL Steven Victor	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
11.	ROGERS Bruce Nelsen	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12.	ZHANG Lei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6 Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	100 Upland Ave. Newton, Massachusetts 02461
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	2456 Massachusetts Ave #105, Cambridge, Massachusetts 02140
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	COLORADO	COLORADO SPRINGS	5725 Astoria Way, Colorado Springs, Colorado 80919
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CHESTNUT HILL	83 Payson Road, Chestnut Hill, Massachusetts 02467
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	GROTON	26 Orion Way, Groton, Massachusetts 01450
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BOSTON	22 Ward Street, Apartment # 2, Boston, Massachusetts 02127
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	36 Highland Avenue, Apt. 54, Cambridge, Massachusetts
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CONNECTICUT	WALLINGFORD	35 Highland Drive, Wallingford, Connecticut 06492
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	ARLINGTON	49 Arlmont Street, Arlington, Massachusetts 02476
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CONNECTICUT	NEW LONDON	2 Pear Grove, East Lyme, Connecticut 06333
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BELMONT	19 Lawndale Street, Belmont, Massachusetts 02478
12.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	75 Bourne Street, Auburndale, Massachusetts 02466

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com	
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 79782747-				

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:	PCT/IB2014/062217	**Fecha Solicitud:**	13/06/2014	
Número Publicacion:	WO2014/207601	**Fecha Publicacion:**	31/12/2014	

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO		
	(33) País de origen	**Codigo del país**	**(31) No. Solicitud**	**(32) Fecha**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/840,144	27/06/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	20	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11	Reducción de tasas.
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO **Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.**	

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	**Documentos Anexos**

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

COMPUESTOS HETEROAROMÁTICOS Y SU USO COMO LIGANDOS D1 DE DOPAMINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona generalmente a compuestos heteroaromáticos, que son ligandos D1 de dopamina, por ejemplo agonistas D1 de dopamina o agonistas parciales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La dopamina actúa sobre las neuronas a través de dos familias de receptores de dopamina, receptores similares a D1 (los D1R) y receptores similares a D2 (D2Rs). La familia de Receptores similares a D1 consiste de receptores D1 a D5 que se expresan en muchas regiones del cerebro. Se ha encontrado que el ARNm de D1, por ejemplo, en el cuerpo estriado y núcleo accumbens. Véase por ejemplo, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamine receptors: from structure to function", *Physiological Reviews* 78:189–225 **(1998)**. Estudios farmacológicos han reportado que los receptores D1 a D5 (D1/D5), denominados receptores similares a los D1, se encuentran unidos a la estimulación de adenilil ciclasa, mientras que los receptores D2, D3, y D4,

denominados receptores similares a D2, se unen a la inhibición de la producción de AMPc.

Los receptores D1 de dopamina se encuentran implicados en numerosas funciones neurofarmacológicas y neurobiológicas. Por ejemplo, los receptores D1 se encuentran implicados en tipos diferentes de función de memoria y plasticidad sináptica. Véase por ejemplo, Goldman-Rakic PS et al., "Targeting the dopamine D1 receptor in esquizofrenia: insights for cognitive dysfunction", *Psychopharmacology* 174(1):3-16 **(2004).** Además, los receptores D1 se han implicado en una variedad de trastornos psiquiátricos, neurológicos, de neurodesarrollo, neurodegenerativos, estado de ánimo, de motivación, metabólicos, cardiovasculares, renales, oftálmicos, endócrino, y/u otros trastornos descritos en la presente que incluye esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia), discapacidad cognitiva asociada con terapia antagonista D2, ADHD, impulsividad, trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (PD), corea de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar,

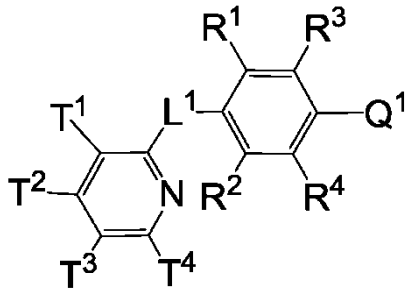
apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso Sistémico (SLE), hiperglicemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular post-operativa, trastornos del sueño, dolor, y otros trastornos en un mamífero. Véase por ejemplo, Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 **(2000);** Surmeier DJ et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 **(2010).**

Los agentes nuevos o mejorados que modulan D1 (tales como agonizar o parcialmente agonizar) son necesarios para desarrollar farmacéuticos nuevos y más efectivos para tratar enfermedades o padecimientos asociados con la

activación desregulada de D1, tales como aquellos descritos en la presente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, $–SF_5$, –OH, $–N(R^a)(R^b)$, $–C(=O)–N(R^a)(R^b)$, $–C(=O)–OR^c$, $–C(=O)–R^d$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, –S–(alquilo de C_{1-6}), cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde cada uno de alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de

C_{2-6}, –S–(alquilo de C_{1-6}), y alcoxi de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $-N(R^a)(R^b)$, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y –S–(alquilo de C_{1-4}); y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de T^1, T^2, y T^3 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno Seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, oxo, $-N(R^a)(R^b)$, –C(=O)OH, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, –C(=O)–O–alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y –S–(alquilo de C_{1-4});

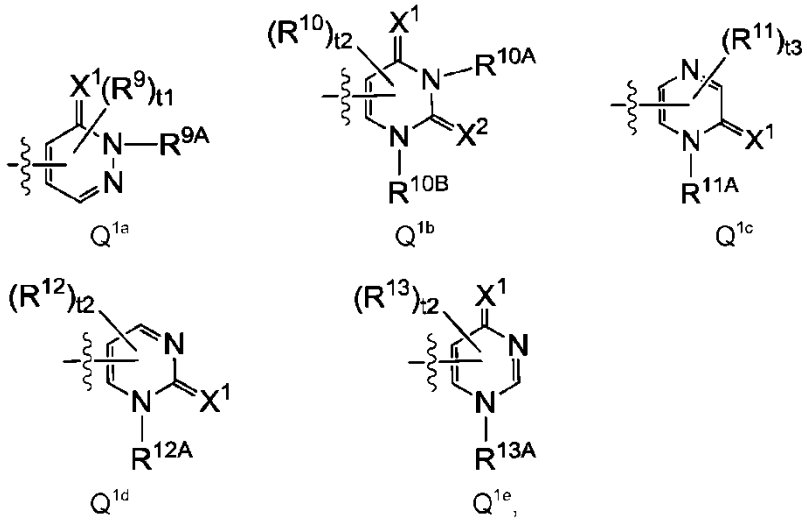
L^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S, NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(–alquilo de C_{1-2}–cicloalquilo de C_{3-4}), y N(cicloalquilo de C_{3-6});

cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentan–1–ilo, o biciclo[1.1.1]pentan–2–ilo), y ciclopropilmetilo;

o R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, o 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno Seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, oxo, $-NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-4}), -N(alquilo de $C_{1-4})_2$, -C(=O)OH, -C(=O)- alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo de C_{1-4}), - de C(=O)-N(alquilo de $C_{1-4})_2$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, -S-(alquilo de C_{1-4}), y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^c y R^d es independientemente alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}-alquilo de C_{3-4}, o cicloalquilo de C_{3-4};

Q^1 se selecciona del grupo que consiste de Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, y Q^{1e}:



Q^{1a} Q^{1b} Q^{1c} Q^{1d} Q^{1e},

a condición de (a) que un átomo de carbono del anillo, del anillo Q^1 se encuentre unido al anillo benceno de la Fórmula I y (b) que cuando L^1 es NH, entonces el anillo Q^1 se sustituya con al menos uno que no sea H R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, o R^{13A};

cada uno de X^1 and X^2 es independientemente O u S;

cada uno de R^1, R^2, R^3, y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-SF_5$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6},

cicloalquilo de C_{3-7}, y heterocicloalquilo. Se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –CN, oxo, –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$;

o R^2 y R^4 junto con los dos átomos de carbono al cual se unen forman un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los anillos fusionados se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, –CN, –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo;

R^5 es H, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-7};

R^6 es H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-C_{1-4} alquilo-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, -S-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

o R^5 y R^6 junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, -CN, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4},

haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-7};

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-C_{1-4} alquilo-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^9 y R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-

alquilo de C_{1-4}–, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-6}–, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}–, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}–, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}–, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}–, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, –S–(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$–(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}– opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, –C(=O)H, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, –C(=O)O–alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, –NHC(=O)H, –NHC(=O)–(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{10}, R^{11} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6},

hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{1-6})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H,

-NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{9A} y R^{10A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$, $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$,

cada uno de R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{3-6}, alquinilo de C_{3-6}, C_{6-10} arilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, y $-C(=O)-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})- alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y

(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -OC(=O)-alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{14} es independientemente H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-10}, alquinilo de C_{2-10}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-10}-, (heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-10}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente

del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $–NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $–N(R^5)(R^6)$, $–N(R^7)C(=O)R^8$, $–N(R^7)C(=O)OR^8$, $–N(R^7)S(=O)_2R^8$, $–S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–R^8$, $–C(=O)–OR^8$, $–SR^8$, $–OR^8$, $–S(=O)_2–R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})–alquiloxi de C_{1-4}– opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, –C(=O)H, –NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{15} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-20}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-20}, alquinilo de C_{2-20}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})–alquilo de C_{1-20}–, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)–alquilo de C_{1-20}–, (arilo de C_{6-10})– alquilo de C_{1-20}–, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)–alquilo de C_{1-20}–, en donde cada uno de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $–NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $–N(R^5)(R^6)$, $–N(R^7)C(=O)R^8$, $–N(R^7)C(=O)OR^8$, $–N(R^7)S(=O)_2R^8$, $–S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–R^8$, $–C(=O)–OR^8$, $–SR^8$, $–OR^8$, $–S(=O)_2–R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de

C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

t1 es 0, 1, o 2;

t2 es 0 o 1; y

t3 es 0, 1, o 2.

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

Los compuesto de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son moduladores D1 (por ejemplo, agonistas D1 o agonistas parciales). De acuerdo con, la presente invención se proporciona además un método para tratar un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1) (por ejemplo, discapacidad cognitiva tal como discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer; esquizofrenia; enfermedad de Alzheimer; o enfermedad de Parkinson), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo una cantidad de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en modular D1 (agonizar o parcialmente agonizar).

Como se utiliza en la presente, el término "n-miembros" donde n es un número entero describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una porción donde el número de átomos que forman el anillo es N. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5-miembros.

En diversos lugares en la presente especificación, sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en series. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las sub-combinaciones individuales de los miembros de tales grupos y series. Por ejemplo, el término "alquilo de C_{1-6}" se pretende específicamente para incluir alquilo de C_1 (metilo), alquilo de C_2 (etilo), alquilo de C_3, alquilo de C_4, alquilo de C_5, y alquilo de C_6. Otro ejemplo, el término "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" se pretende específicamente para incluir cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos

saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo de C_{1-20}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 20 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-10}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 20 átomos de carbono. Otro ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquilo de C_{1-6}," así como las porciones alquilo de otros grupos denominados en la presente (por ejemplo, alcoxi de C_{1-6}) se refiere a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, o *n*-hexilo). Aún otro ejemplo, el término "alquilo de C_{1-4}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 4 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-3}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 3 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-12}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 2 átomos de carbono; y el término "alquilo

de C_1" se refiere a metilo. Un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, el grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 10 átomos de carbono, 2 a 6 átomos de carbono, 3 a 6 átomos de carbono, o 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquenilo de C_{2-20}" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada insaturados (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 20 átomos de carbono; el término "alquenilo de C_{2-10}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 10 átomos de carbono; el término "alquenilo de C_{3-6}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 3 a 4 átomos de carbono; y el término "alquenilo de C_{2-4}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada

(que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 4 átomos de carbono. Otro ejemplo, el término "alquenilo de C_{2-6}" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. Un grupo alquenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un grupo alquenilo, el grupo alquenilo puede existir como la forma E pura, la forma Z pura, o cualquier mezcla de las mismas.

Como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, el grupo alquinilo tiene de 2 a 20, 2 a 10, 2 a 6, o 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquinilo de C_{2-6}" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tiene de 2 a 6

átomos de carbono. Para otro ejemplo, el término “alquinilo de C_{2-20}” se utiliza en la presente para significar radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono; el término “alquinilo de C_{2-10}” se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono; y el término “alquinilo de C_{3-6}” se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a anillos hidrocarburo saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bibíclicos) (por ejemplo, monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o bicíclicos que incluyen espiro, fusionado, o sistemas puenteados (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo,

decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En algunas modalidades el cicloalquilo puede opcionalmente contener uno, dos o más dobles o triples enlaces no acumulativos no aromáticos y/o uno a tres grupos oxo. En algunas modalidades, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Por ejemplo, el término “cicloalquilo de C_{3-14}” se refiere anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 14 átomos de carbono que forman el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, o ciclodecanilo); y el término “cicloalquilo de C_{3-7}” se refiere a anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 7 átomos de carbono que forman el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, o biciclo[1.1.1]pentan-2-il). Para otro ejemplo, el término “cicloalquilo de C_{3-6}” se refiere a anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 6 átomos de carbono que forman el anillo. Aún otro ejemplo, el

término “cicloalquilo de C_{3-4}” se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluyendo arilo y heteroarilo) fusionado al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo, o 1*H*-inden-2(3*H*)-on-1-ilo). El grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término “arilo” se refiere a todos los grupos de carbono monocíclico o policíclicos aromáticos de anillo fusionado que tienen un sistema pi-electrónico conjugado. El grupo arilo tiene de 6 ó 10 átomos de carbono en los anillos. Más comúnmente, el grupo arilo tiene de 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término “arilo de C_{6-10}” significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo o naftilo. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos

monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado con uno o más miembros de anillo heteroátomo (átomos que forman el anillo) cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos que forman el anillo, que incluyen de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de O, S, y N. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos que forman el anillo que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener uno a tres grupos oxo o tiono (es decir =S). En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos que forman el anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, el término “5-miembros heteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 5 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; el término “6-miembros heteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 6 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; y el término “heteroarilo de 5 ó 6 miembros” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 5 o 6 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico. Para otro

ejemplo, el término “5 ó 10 miembros heteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico como se define en lo anterior con 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Un grupo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos que forman el anillo que incluye de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos que forman el anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos fusionados de 5 y/o 6 miembros que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolil), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolil), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, 1*H*-imidazo[4,5-

c]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazol[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazol[5,4-c]piridazinilo, isoxazol[3,4-c]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, *1H*-imidazol-2(3*H*)-ona, *1H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, y similares. El grupo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático de 4 a 15 miembros, monocíclico o policíclico [que incluyen 2 o más anillos que se fusionan juntos, incluyendo espiro, fusionado, o sistemas puenteados, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], saturado o insaturado, sistema de anillo (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros , sistema de anillo de 4 a 10-miembros, sistema de anillo de 5 a 10 miembros, sistema de anillo de 4 a 7 miembros, sistema

de anillo de 4 a 6 miembros, o sistema de anillo de 5 a 6 miembros), incluyendo 1 a 14 átomos de carbono que forman el anillo y 1 a 10 heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Por ejemplo, el término “heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 14 miembros que comprenden uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; y el término “heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Para otro ejemplo, el término “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; y el término “5 a 6 miembros heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno o más

heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. El grupo heterocicloalquilo también puede incluir opcionalmente de uno a tres grupos oxo o tiono.

Ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrothiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-on-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillo heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-

4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (que incluyen arilo y heteroarilo) fusionados al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo derivados piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo del anillo heterocicloalquilo no aromático. Ejemplos de tales grupos fusionados aromáticos heterocicloalquilo indolinilo, isoindolinilo, isoindolin-1-on-3-ilo, 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-on-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5-ilo, y grupos 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-on-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de

grupos heterocicloalquilo que incluyen anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros y anillos bicíclicos fusionados 9 ó 10 miembros.

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

Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término "haloalquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno). Otro ejemplo, el término "haloalquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno); el término "haloalquilo de C_{1-3}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-3} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo

alquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno); y el término “haloalquilo de C_{1-2}” se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno). Aún otro ejemplo, el término “haloalquilo de C_1” se refiere a un grupo metilo que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, CH_2Cl y similares.

Como se utiliza en la presente, el término “halocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que tienen uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhalocicloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término “halocicloalquilo de C_{3-4}” se refiere a un grupo ciclopropilo o ciclobutilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Un ejemplo de halocicloalquilo es 2-fluorociclopropan-1-ilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxi” o “alquiloxi” se refiere a un grupo –O–alquilo. Por ejemplo, el término “alcoxi de C_{1-6}” o “alquiloxi de C_{1-6}” se refiere a un grupo –O–(alquilo de C_{1-6}); y el término “alcoxi de C_{1-4}” o

"alquiloxi de C_{1-4}" se refiere a un grupo –O–(alquilo de C_{1-4}). Para otro ejemplo, el término "alcoxi de C_{1-2}" o "alquiloxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo –O–(alquilo de C_{1-2}). Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *ter*-butoxi, y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo –O–haloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo –O–(haloalquilo de C_{1-6}). Para otro ejemplo, el término "haloalcoxi de C_{1-4}" se refiere a un grupo –O–(haloalquilo de C_{1-4}); y el término "haloalcoxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo –O–(haloalquilo de C_{1-2}). Para aún otro ejemplo, el término "haloalcoxi de C_1" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es $–OCF_3$ o $–OCHF_2$.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalcoxi" o "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo –O–cicloalquilo. Por ejemplo, el término "cicloalcoxi de C_{3-7}" o "cicloalquiloxi de C_{3-7}" se refiere a un grupo –O–(cicloalquilo de C_{3-7}). Para otro ejemplo, el término

"cicloalcoxi de C_{3-6}" o "cicloalquiloxi de C_{3-6}" se refiere a un grupo –O–(cicloalquilo de C_{3-6}). Ejemplos de cicloalcoxi incluyen cicloalcoxi de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexanoxi, y similares). El grupo cicloalcoxi o cicloalquiloxi puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "ariloxi de C_{6-10}" se refiere a un grupo –O–(arilo de C_{6-10}). Un ejemplo de un grupo de C_{6-10} es –O–fenilo [es decir, fenoxi]. El grupo ariloxi de C_{6-10} puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha remplazado por flúor). Por ejemplo, el término "fluoroalquilo de C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo de C_{1-2} se ha remplazado por flúor). Para otro ejemplo, el término "fluoroalquilo de C_1" se refiere a un grupo alquilo de C_1 (es decir, metilo) que

tiene 1, 2, o 3 sustituyentes flúor). Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen de CF_3, C_2F_5, CH_2CF_3, CHF_2, CH_2F, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo –O–fluoroalquilo. Por ejemplo, el término "fluoroalcoxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo –O–fluoroalquilo de C_{1-2}. Para otro ejemplo, el término "fluoroalcoxi de C_1" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes de flúor. Un ejemplo de fluoroalcoxi de C_1 es $-OCF_3$ o $-OCHF_2$.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxilalquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). El término "hidroxilalquilo de C_{1-6}" o "hidroxialquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que tienen uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). El término "hidroxilalquilo de C_{1-4}" o "hidroxialquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3); el término "hidroxilalquilo de C_{1-3}" o "hidroxialquilo de C_{1-3}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-3} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3); y el término "hidroxilalquilo de

C_{1-2}" o "hidroxialquilo de C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). Un ejemplo de hidroxilalquilo es $-CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$.

Como se utiliza en la presente, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes –CN (por ejemplo, 1, 2, o 3) (es decir, –C≡N o ciano). Por ejemplo, el término "cianoalquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes –CN (por ejemplo, 1, 2, o 3). Un ejemplo de cianoalquilo es $-CH_2-CN$ o $-CH_2CH_2-CN$.

Como se utiliza en la presente, el término "oxo" se refiere a =O. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de carbono, juntos forman una porción carbonilo [–C(=O)–]. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de azufre, juntos forman una porción sulfinilo [–S(=O)–]; cuando dos grupos oxo se sustituyen en un átomo de azufre, juntos forman una porción sulfonilo $[-S(=O)_2-]$.

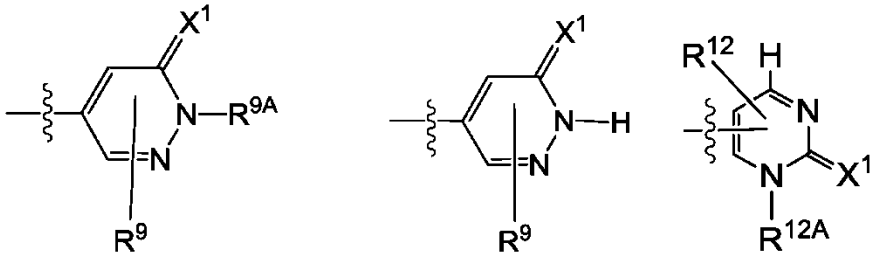
Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y por lo tanto, incluye tanto átomos como porciones sustituidas y sin sustituir. Un átomo o porción "sustituida" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o porción

designada puede remplazarse con una selección del grupo sustituyente indicado (hasta que cada átomo de hidrógeno en el átomo o porción designada se remplaza con una selección del grupo sustituyente indicado), una condición de que la valencia normal del átomo o porción designada no se exceda, y que la sustitución resulta en un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo se sustituye opcionalmente (es decir, CH_3), entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono puede remplazarse con grupos sustituyentes.

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

Cuando un enlace para un sustituyente se muestra

para cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede enlazarse a cualquiera de los átomos que forman el anillo, en tal anillo pueden sustituirse (es decir, enlazados a uno o más átomos de hidrógeno), a menos que se especifique de otro modo o implícitos de otro modo del contexto. Por ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-101 a continuación, R^9 puede enlazarse a cualquiera de los átomos de carbono de los dos anillos cada uno de los cuales tiene un átomo de hidrógeno (pero no se muestra), pero no a N al cual se enlaza R^{9A} (incluso en donde R^{9A} es H). Para otro ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-102 a continuación, R^9 puede enlazarse a cualquiera de los dos átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales tiene un átomo de hidrógeno (pero no se muestra), pero no al N que se muestra para enlazarse al átomo de H. Aún otro ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-103 a continuación, R^{12} puede enlazarse a cualquiera de los dos átomos de carbono del anillo, a cada uno de los cuales pertenece un átomo hidrógeno (pero no se muestra), pero no al átomo de carbono del anillo que se muestra para enlazarse al átomo de H.



a-101 a-102 a-103

Cuando una porción sustituida u opcionalmente sustituida se describe sin indicar la ruta atómica por la cual tal porción se enlazó a un sustituyente, entonces el sustituyente puede enlazarse mediante cualquier átomo apropiado en tal porción. Por ejemplo, en un arilalquilo sustituido, un sustituyente en el arilalquilo [por ejemplo, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-] puede enlazarse a cualquier átomo de carbono en la parte alquilo o en la parte arilo del arilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Como se observa en lo anterior, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como sales ácidas de adición y/o sales básicas de adición de los compuestos de la Fórmula I. La frase “sales farmacéuticamente aceptables”,

como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, incluye sales ácidas o básicas de adición que pueden encontrarse presentes en los compuestos de la Fórmula I.

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

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

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las

sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

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

Para una revisión de las sales adecuadas, véase “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Métodos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I se conocen por alguien con experiencia en la técnica.

Como se utiliza en la presente, los términos “Formula I”, “Formula I o sales farmacéuticamente aceptables de la misma”, “sales farmacéuticamente aceptables del compuesto o la sal [de la Fórmula I]” se definen para incluir todas las formas del compuesto de la Fórmula I, que incluyen hidratos, solvatos, isómeros (que incluyen por ejemplo estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos, y profármacos de los mismos.

Como se conoce por la persona con experiencia en la técnica, los compuestos amina (es decir, aquellos que

comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo, aminas terciarias, pueden formar *N*–óxidos (también conocidos como óxidos de amina o *N*–óxidos de amina). Un *N*–óxido tiene la fórmula de $(R^{100}R^{200}R^{300})N^{+}–O^{-}$ en donde la amina original $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ por ejemplo, puede ser una amina terciaria (por ejemplo, cada uno de R^{100}, R^{200}, R^{300} es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, o similares), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo, $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ juntas forman 1–alquilpiperidina, 1–alquilpirrolidina, 1–benzilopirrolidina, o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente un átomo de nitrógeno de imina heterocíclica o heteroaromática, o de nitrógeno tipo piridina () [tal como un átomo de nitrógeno en piridina, piridazina, o pirazina], puede *N*–oxidarse para formar el *N*–óxido que comprende el grupo (). De este modo, un compuesto de acuerdo con la presente invención comprende uno o más átomos de nitrógeno (por ejemplo, un nitrógeno de átomo de imina) puede ser capaz de formar un *N*–óxido del mismo (por ejemplo, mono–*N*–óxidos, bis–*N*–óxidos o multi–*N*–óxidos, o mezclas de los mismos dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuados para

formar *N*–óxidos estables).

Como se utiliza en la presente, el término "*N*–óxidos" se refieren a todas los posibles, y en particular todas las formas estables de *N*–óxido de los compuestos amina (por ejemplo, los compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en la presente, tales como mono–*N*–óxidos (que incluyen isómeros diferentes cuando más de un átomo de nitrógeno de un compuesto amino puede formar un mono–*N*–óxido) o multi–*N*–óxidos (por ejemplo, bis–*N*–óxidos), o mezclas de los mismos en cualquier relación.

Los compuestos de la Fórmula I y sus sales descritas en la presente incluyen además *N*–óxidos de los mismos.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en un continuo de estados sólidos que oscilan desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el cual el material carece de un orden de largo alcance en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no proporcionan patrones de difracción por rayos X distintivos y, mientras muestran las

propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, ocurre un cambio de sólido aparente a un material con las propiedades líquidas, el cual se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden (‘transición vítrea). El término ‘cristalino’ se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura interna ordenada regular en el nivel molecular y proporciona un patrón de difracción por rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (‘punto de fusión).

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en formas solvatadas y sin solvatar. Cuando el solvente o agua se encuentra estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua se encuentra débilmente enlazada, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría

será la norma.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir como clatratos u otros complejos (por ejemplo, co-cristales). Incluidos dentro del alcance de la invención son complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde el fármaco y el huésped se encuentran presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden encontrarse en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, parcialmente ionizarse, o no ionizarse. Los co-cristales típicamente se definen como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutrales que se enlazan junto con interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse al fundir la cristalización, por recristalización de solventes, o por moler físicamente los componentes juntos; véase O. Almarsson and M. J. Zaworotko, C*hem. Commun*. **2004**, *1*7, 1889-1896. Para una revisión general de complejos multi-componente, véase J. K. Haleblian, *J.*

Pharm. Sci. **1975**, *64*, 1269-1288.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales de los mismos) también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se somete a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos y consisten de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónica (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, o $-SO_3^-Na^+$) o no iónica (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para mayor información, véase de C*rystals* and *the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

La invención también se relaciona con profármacos de los compuestos de la Fórmula I. De este modo ciertos derivados de los compuestos de la Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica ellos mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en

los compuestos de la Fórmula I que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como “profármacos”. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden producirse al remplazar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la Fórmula I con ciertas porciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica como ‘pro-porciones’ como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), o en Prodrugs: of Challenges and Reward, edición 2007, editado por Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, páginas 134-175 (Springer, 2007).

Además, ciertos compuestos de la Fórmula I pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de la Fórmula I.

También incluidos dentro del alcance de la

invención son metabolitos de los compuestos de la Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) incluyen todos los estereoisómeros y tautómeros. Los estereoisómeros de la Fórmula I incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos yales como enantiómeros *R* y *S*, diastereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, e isómeros de conformación de los compuestos de la Fórmula I, que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomerísmo; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoisoméricos). También se incluyen sales ácidas de adición o básicas de adición en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicos, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la Fórmula I pueden representarse en la presente utilizando una línea sólida (———), una cuña sólida (), o una cuña punteada ( ). El uso de una línea

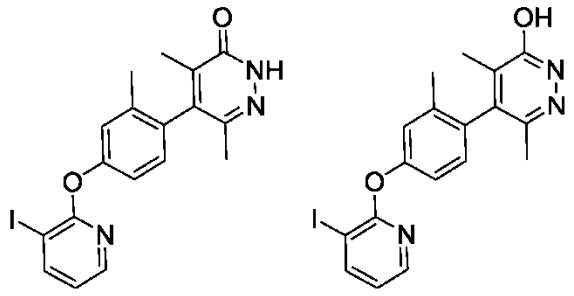
sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos destinados para indicar todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en el que se incluyen átomos de carbono. El uso de cualquiera de las cuñas sólida o punteada para representar enlaces para átomos de carbono asimétricos se destina para indicar que sólo el estereoisómero mostrado está destinado para incluirse. Es posible que los compuestos de la Fórmula I puedan contener más de un tomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces a los átomos de carbono asimétricos se destina para indicar que todos los estereoisómeros posibles están destinados para incluirse. Por ejemplo, a menos que se establezca de otro modo, se pretende que los compuestos de la Fórmula I pueden existir como enantiómeros y diastereoisómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la Fórmula I y el use de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto se destina para indicar que una mezcla de diastereoisómeros se encuentra presente.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en y/o aislarse como atropisómeros (por ejemplo, uno o más atropenantiómeros). Aquellos con experiencia en la técnica reconocerían que el atropisomerismo puede existir en un compuesto que tenga dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos a través de un enlace simple). Véase por ejemplo, Freedman, T. B. et al., Absolute de Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. C*hirality* **2003**, *15*, 743-758; y Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially de Chiral Biaril Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2005**, *44*, 5384-5427.

Cuando cualquier racemato se cristaliza, son posibles cristales de diferentes tipos. Un tipo es el compuesto racémico (racemato real) en donde una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. Otro tipo es una mezcla racémica o conglomerado en donde dos formas de cristal se producen en cantidades molares iguales o diferentes, cada una comprende un enantiómero simple.

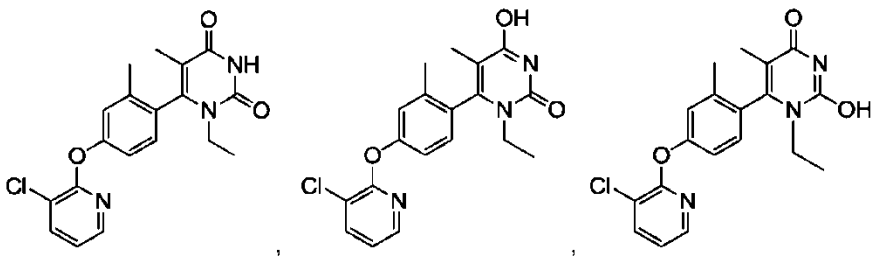
Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales

de los mismos) pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, la forma amida y ácido imídico, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas las formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la Fórmula I. Los tautómeros pueden existir como mezclas de una serie tautomérica en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, cuando uno de los siguientes dos tautómeros de la invención se describe en la sección experimental de la presente, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente que la invención también incluye el otro.



Otro ejemplo, cuando uno de los siguientes tres tautómeros de la invención se describe en la sección

experimental en la presente, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente que la invención también incluye cada uno de los otros.



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

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

Ciertos compuestos de la Fórmula I isotópicamente

marcados, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido adecuados. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de lectura de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, pueden permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducida, y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

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

Los compuestos de la Fórmula I isotópicamente marcados (que incluyen sales de los mismos) generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado

apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

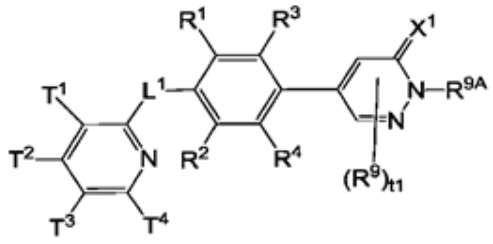
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es O.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es S.

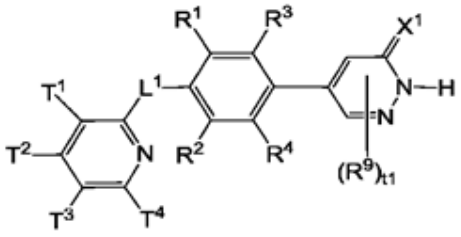
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(-alquilo de C_{1-2}- cicloalquilo de C_{3-4}), o N(cicloalquilo de C_{3-6}). En una modalidad adicional, L^1 es NH.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1a}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

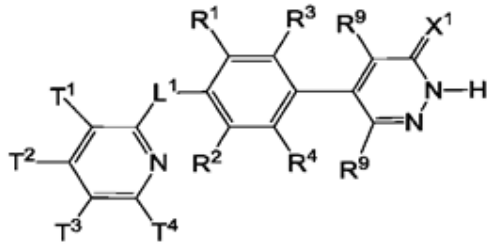
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10:



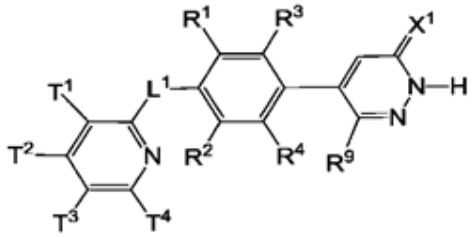
IA-1



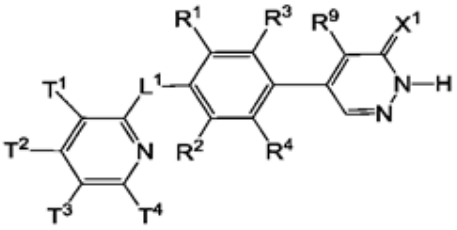
IA-2



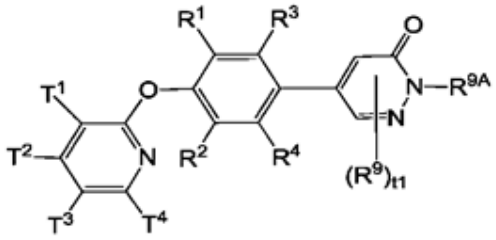
IA-3



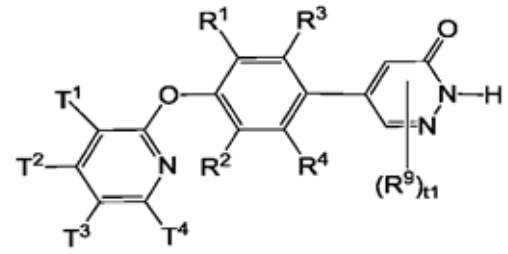
IA-4



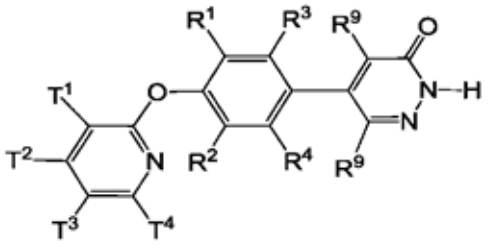
IA-5



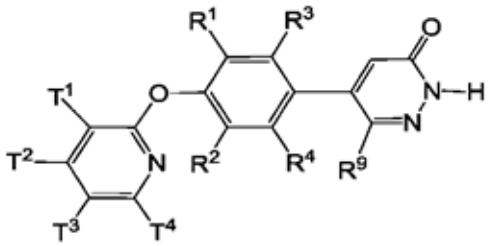
IA-6



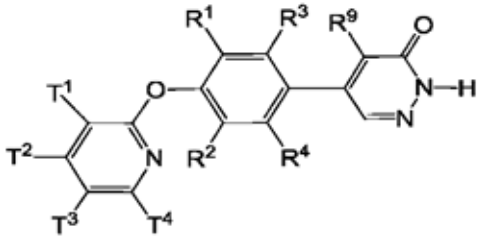
IA-7



IA-8



IA-9



IA-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1a}, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del

grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alilo, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada R^9 es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adiciona, cada R^9 es metilo.

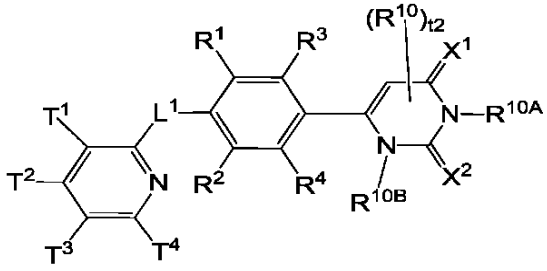
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1 o IA-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3},

hidroxilalquilo de C_{1-3}, y alilo. En una modalidad adicional, R^{9A} no es H.

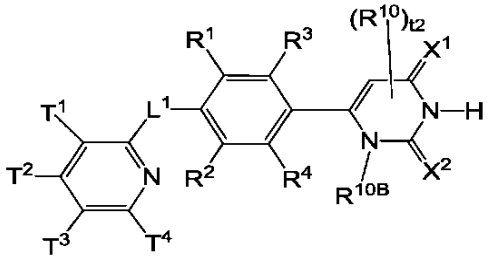
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1 o IA-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OS(=O)_2H$, $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2-OR^{15}$, y $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$. En aún una modalidad adicional, R^{9A} no es H.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1b}. En una modalidad adicional, X^1 es O. En otra modalidad adicional, X^2 es O. En aún una modalidad adicional, cada uno de X^1 y X^2 es O.

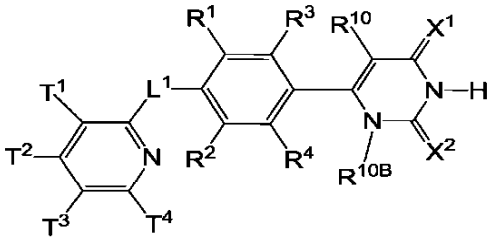
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, o IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10:



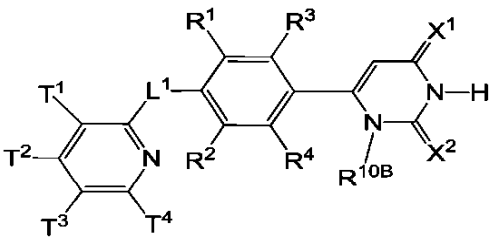
IB-1



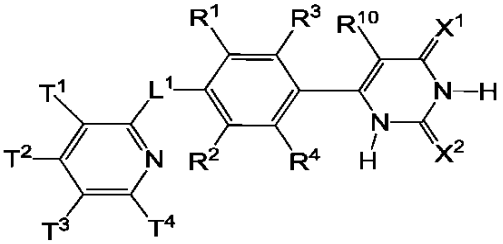
IB-2



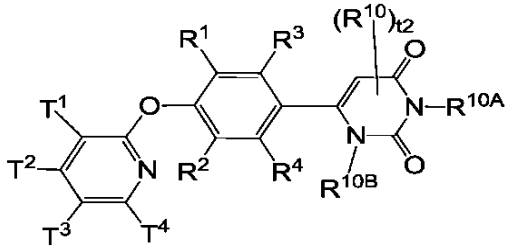
IB-3



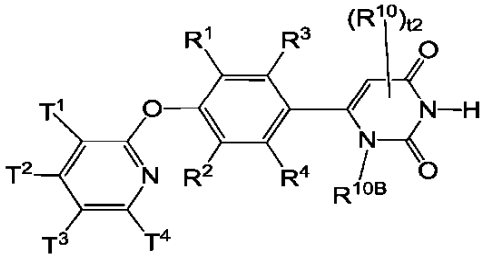
IB-4



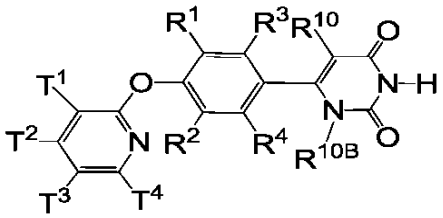
IB-5



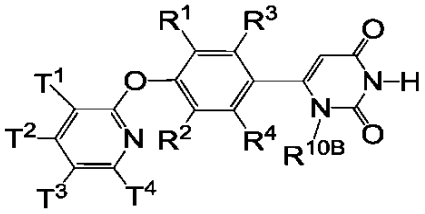
IB-6



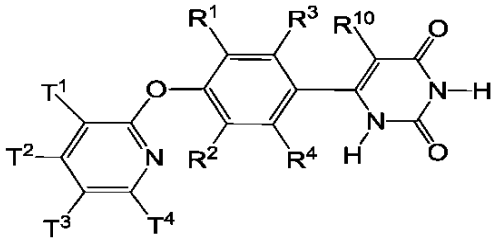
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención en donde Q^1 es $Q1^b$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención:

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

R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-$

OR^{15}, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$; y

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

En una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1b}, o en una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona

independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} es metilo.

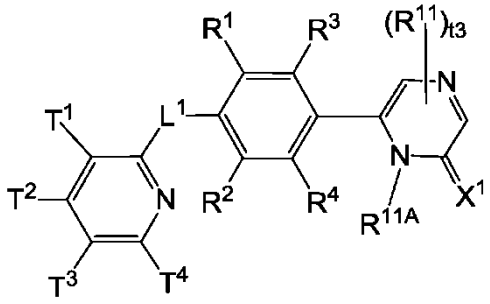
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, y alquenilo de C_{2-4} (por ejemplo, alilo). En una modalidad adicional, R^{10A} no es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OS(=O)_2H$, $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2-OR^{15}$, y $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$. En aún una modalidad adicional, R^{10A} no es H.

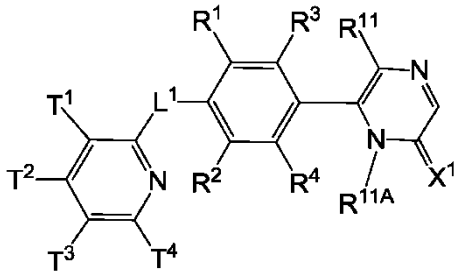
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es $Q1^c$. En una modalidad

adicional, X^1 es O.

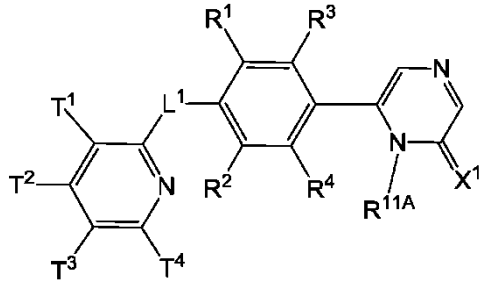
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6:



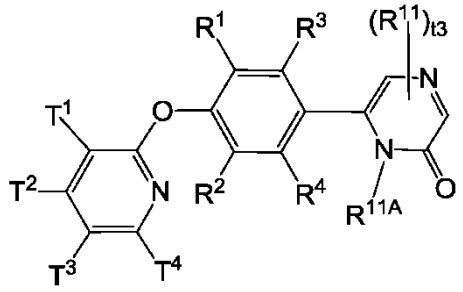
IC-1



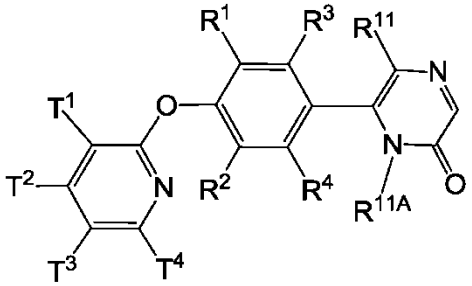
IC-2



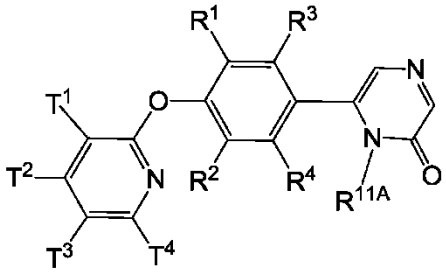
IC-3



IC-4



IC-5



IC-6.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención en donde Q^1 es $Q1^c$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención:

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y

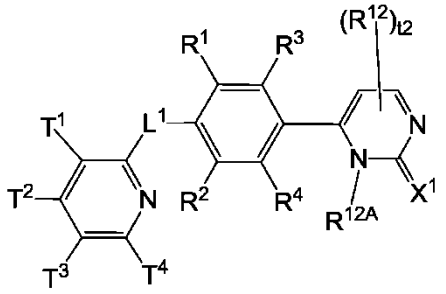
R^{11A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11A} se

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

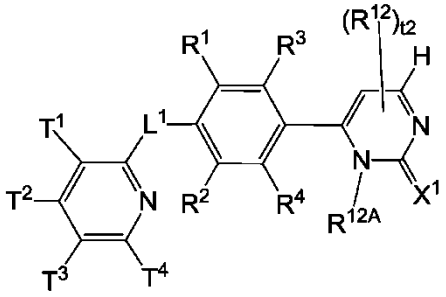
En una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1c}, o en una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} es metilo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1d}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

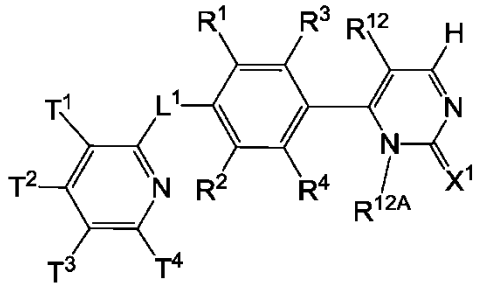
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10:



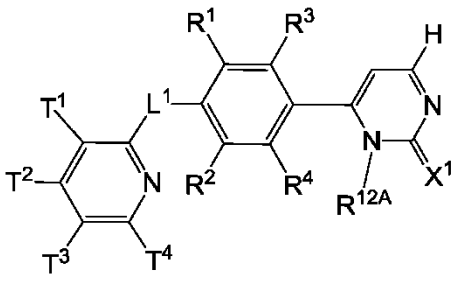
ID-1



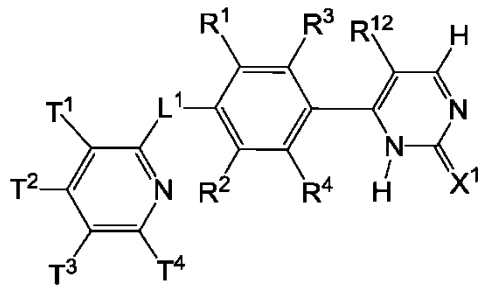
ID-2



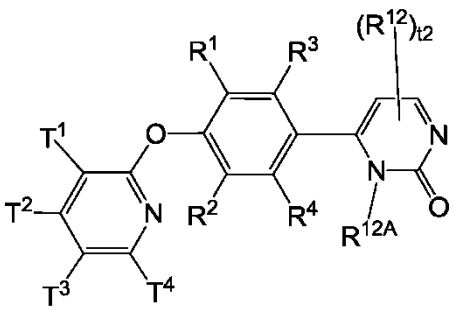
ID-3



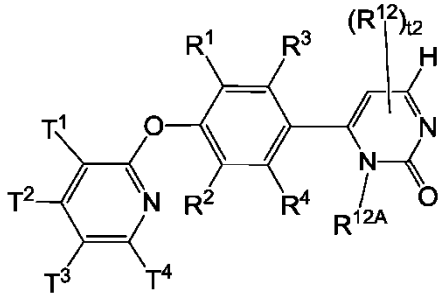
ID-4



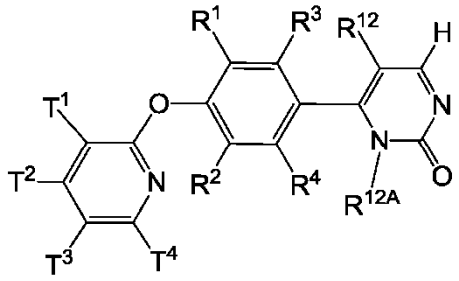
ID-5



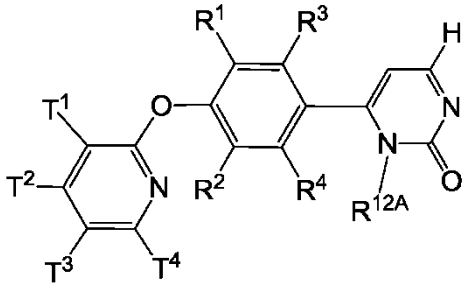
ID-6



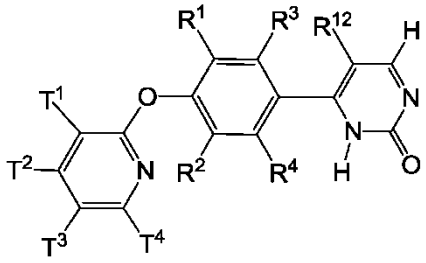
ID-7



ID-8



ID-9



ID-10.

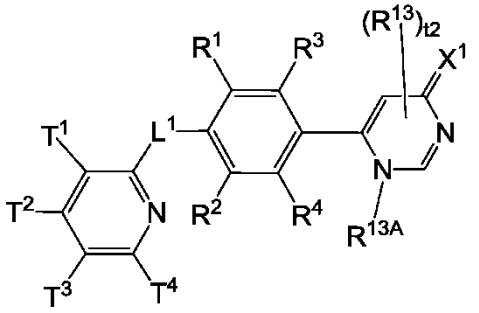
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es $Q1^d$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y

ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4} y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{12A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^{12}

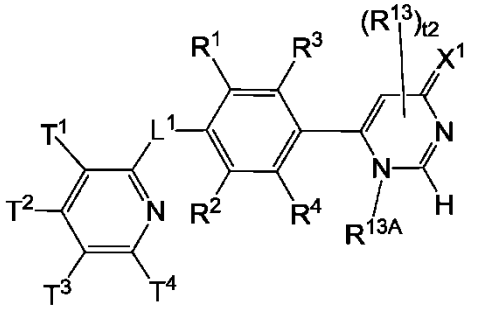
y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} es metilo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1e}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

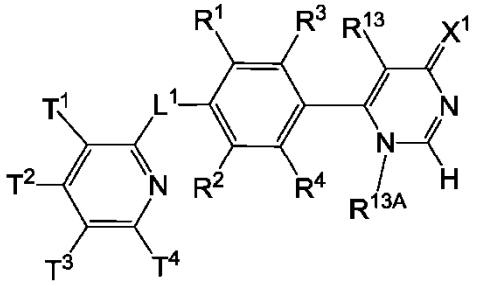
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, o IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10:



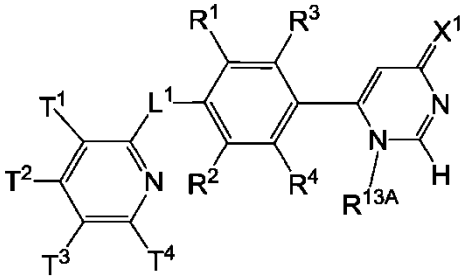
IE-1



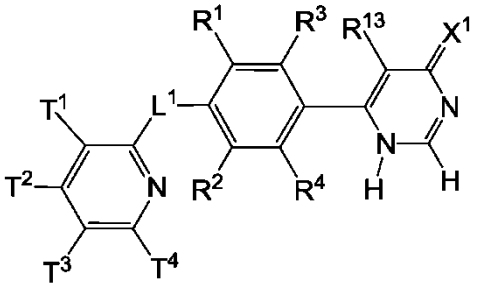
IE-2



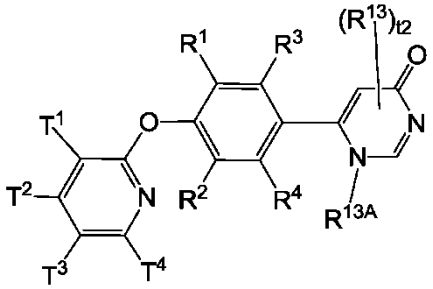
IE-3



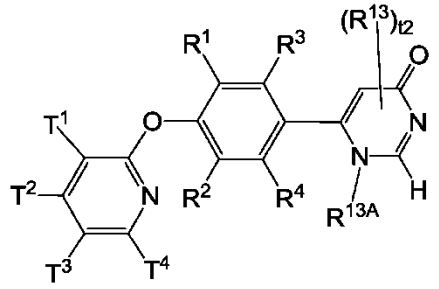
IE-4



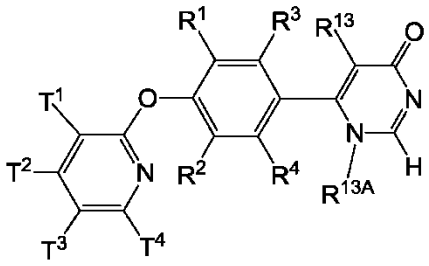
IE-5



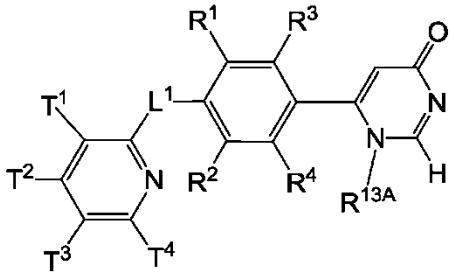
IE-6



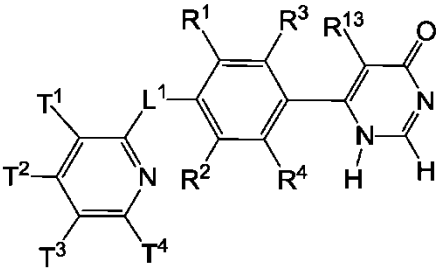
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es $Q1^e$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{1-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en

donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{13A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y

ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10, es decir, un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, -C(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -C(=O)OH, y de C(=O)-O-(alquilo de C_{1-4}), en donde cada uno del alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^1

y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-4} de R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F). En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H o halógeno (por ejemplo, F). En aún una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, –alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4},

y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, R^3 es H; y R^4 es H, halógeno, o metilo, en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}. En incluso una modalidad adicional, R^3 es H y R^4 es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de

R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F o de Cl); y cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halógeno (por ejemplo, F o de Cl), CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^1, R^2, y R^3 es H, y R^4 es H, halógeno, o metilo. En aún una modalidad adicional, R^4 es H o metilo. En incluso una modalidad adicional, R^4 es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H, halógeno, –CN, metilo, o metoxi, en donde cada uno del metilo y metoxi se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}; y R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forma un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los

anillos fusionados se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, –CN, –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo. En una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H, halógeno, –CN, metilo, fluoroalquilo de C_{1-4}, metoxi, o fluoroalcoxi de C_1. En aún una modalidad adicional, R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forman un heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^3 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA–1 a IA–10, IB–1 a IB–10, IC–1 a IC–6, ID–1 a ID–10, e IE–1 a IE–10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, y alcoxi de C_{1-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, y halocicloalquilo de C_{3-4}. En una modalidad adicional, al menos uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 es diferente de H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 es diferente de H. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y

haloalcoxi de C_{1-4}, en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4} y alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno y –OH. En aún una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En incluso una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, etilo, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, metoxi, etoxi, y haloalcoxi de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo de C_1, metoxi, y haloalcoxi de C_1. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, y haloalquilo de C_{1-4}.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se

selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, y haloalquilo de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 es haloalquilo de C_{1-2} (por ejemplo, fluoroalquilo de C_{1-2}).

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de metoxi, etoxi, y haloalcoxi de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 es haloalcoxi de C_{1-2} (por ejemplo, fluoroalcoxi de C_{1-2}).

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 es halógeno.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de C_{3-4} y halocicloalquilo de C_{3-4}. En una modalidad adicional, T^1 es de C_{3-4} cicloalquilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4} y alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno y -OH. En una modalidad adicional, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, etilo, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, y haloalcoxi de C_{1-2}. En incluso una modalidad adicional, T^2 se selecciona

del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, y haloalquilo de C_1. En incluso una modalidad adicional, T^2 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, y haloalquilo de C_1 (por ejemplo, fluoroalquilo de C_1). En aún una modalidad adicional, T^3 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^4 es H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, o haloalquilo de C_1. En una modalidad adicional, T^4 es H o F. En aún una modalidad adicional, T^4 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I

(por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, haloalquilo de C_1, $-CH_2OH$, ciclopropilo, metoxi, y haloalcoxi de C_1; y T^4 es H. En aún una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), metilo, fluoroalquilo de C_1 (por ejemplo, CF_3 o CHF_2), $-CH_2OH$, ciclopropilo, metoxi, y fluoroalcoxi de C_1 (por ejemplo, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$); y T^4 es H. En incluso una modalidad adicional, T^1 es diferente de H y al menos uno de T^2 y T^3 es H. En una modalidad adicional, cada uno de T^2 y T^3 es H

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se

selecciona del grupo que consiste de halógeno (F, Cl, Br, o I), metilo, $-CH_2OH$, fluoroalquilo de C_1 (por ejemplo, CF_3 o de CHF_2), metoxi, fluoroalcoxi de C_1 (por ejemplo, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$), ciclopropilo, y fluorociclopropilo; y cada uno de T^2, T^3, y T^4 es H

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, uno de T^2 y T^3 es H y el otro no es H. En otra modalidad adicional, T^2 es H y T^3 no es H. Aún en otra modalidad adicional, T^2 no es H y T^3 es H.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

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

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-2 o una

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

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-6 o una sal del mismo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-6 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-7 o una

sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-8 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-9 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-10 o una sal del mismo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-6 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-7 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-8 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-9 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo

de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula

IA-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo

que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-1 o una sal del mismo.

En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-5 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se

selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto

de la Fórmula ID-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y

halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad

adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-10 o una sal del mismo.

En una modalidad, la invención también proporciona uno o más de los compuestos descritos en los Ejemplos 1-81 en la sección de Ejemplos del tema de aplicación, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los *N*-óxidos.

Una modalidad de la presente invención proporcionan un compuesto seleccionado de:

(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)-piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-

metilofenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanilo]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-

dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilopirazin-2(1*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilopirimidin-2(1*H*)-ona; y

1-ciclopropilo-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilofenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de la Fórmula I (que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas). De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y opcionalmente comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), opcionalmente comprende un portador farmacéuticamente aceptable y,

opcionalmente, al menos un agente adicional medicinal o farmacéutico (tal como un agente antipsicótico o anti-esquizofrenia descrito a continuación). En una modalidad, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anti-esquizofrenia como se describe a continuación.

El portador farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier portador o excipiente farmacéutico convencional. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargadores inertes, agua y diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo para la administración oral, las tabletas que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo útiles para propósitos de tableteado. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina de carga

suave y dura. Ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elíxires para la administración oral, el compuesto activo en la presente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o tintes, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica, por ejemplo, puede encontrarse en una forma adecuada para la administración oral como una tableta, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión, para su inyección adicional como una solución, suspensión o emulsión estéril, para su administración tópica como un ungüento o crema o para su administración rectal como un supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones de propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Tales formas de dosificación pueden regularse apropiadamente, si se desea.

La composición farmacéutica puede ser en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración simple de dosificaciones precisas. Alguien con experiencia ordinaria en la técnica apreciará que la composición puede formularse en dosificaciones sub-terapéuticas tales como múltiples dosis.

En una modalidad, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) son moduladores D1. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I es un agonista D1 [es decir, unir (que tiene afinidad por) y activar los receptores D1]. En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista D1 completo de referencia, un compuesto de la Fórmula I es un superagonista (es decir, un compuesto, es decir, capaz de producir una respuesta máxima mayor que el agonista D1 endógeno, dopamina, para un receptor D1, y de este modo mostrar una eficacia de más de alrededor de 100%, por ejemplo 120%). En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista completo de

referencia, un compuesto de la Fórmula I es un agonista D1 completo (es decir, que tiene una eficacia de alrededor de 100%, por ejemplo, 90%–100%, comparado con aquel de dopamina). En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista D1 completo de referencia, un compuesto de la Fórmula I es un agonista parcial [es decir, un compuesto que sólo tiene efecto parcial (es decir, menos de 100%, por ejemplo 10%–80% o 50%–70%) en un receptor D1 en relación con el agonista completo, dopamina, aunque se une y activa un receptor D1]. Un agonista D1 (que incluye superagonista, agonista completo, y agonista parcial) puede agonizar o parcialmente agonizar una actividad de D1. En algunas modalidades, el EC_{50} de un compuesto de la Fórmula I con respecto a D1 es menos de alrededor de 10 µM, 5 µM, 2 µM, 1 µM, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, o 1 nM.

La presente invención proporciona además un método para modular (tal como agonizar o parcialmente agonizar) una actividad del receptor D1 (cualquiera de *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto (que incluyen incubar) el receptor D1 con un compuesto de la Fórmula I (tal como uno seleccionado de los Ejemplos 1–81), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) efectiva en modular (agonizar o parcialmente agonizar) D1.

Los compuestos de la Fórmula I utilizado para el tratamiento de un trastorno mediado por D1 también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Los trastornos D1 mediados (o asociados D1) incluyen *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; disquinesia tardía; enfermedad de Parkinson (que incluyen por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con PD); trastornos cognitivos (que incluyen amnesia, declive cognitivo relacionado con la edad, demencia [por ejemplo, demencia senil, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con VIH, demencia asociada con Huntington, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia relacionada con fármaco (por ejemplo, demencia asociada con terapia de farmacoterapia tal

como terapia antagonista D2)], delirio, y discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con AD o discapacidad cognitiva asociada con PD), y discapacidad cognitiva media); corea/corea de Huntington; y síndrome de pierna de Restless (RLS)]; *trastornos* psiquiátricos [tales como discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con terapia de farmacoterapia (por ejemplo, terapia antagonista D2)); ansiedad (que incluye trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés post-traumático, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno ficticio (que incluyen manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos/impulsividad (que incluyen juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastorno del estado de ánimo (que incluye trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión postparto, y depresión resistente al tratamiento (TRD)); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos [que incluyen esquizofrenia (que incluyen, por ejemplo, síntomas

cognitivos y negativos en esquizofrenia), trastornos esquizoafectivos, esquizofreniformes, y trastorno delirante]; dependencia de abuso de sustancias y fármacos (que incluyen dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetaminas, adicción a cocaína, dependencia a la nicotina, y síndrome de resistencia a fármacos); recaída por abuso de fármacos, trastornos de alimentación (que incluyen anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, comer en exceso, hiperfagia, y pagofagia); trastorno del espectro de autismo (por ejemplo, autismo); apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastornos de déficit de atención, trastorno hiperactivo de déficit de atención (ADHD), trastorno de comportamiento, y autismo)], *trastornos endócrinos* (tales como hiperprolactinemia), u otros trastornos que incluyen somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil, disfunción sexual post-SSRI), dolor, migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia,

enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión), falla cardiaca congestiva, hipotonia postoperatoria ocula, trastornos del sueño, y síndrome de serotonina.

Otra modalidad de la invención proporciona un método para tratar *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; disquinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos {que incluyen amnesia, demencia senil, demencia asociada con VIH, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con Huntington, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármaco (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con terapia antagonista D2), delirio, y discapacidad cognitiva media)}; RLS; y enfermedad/corea de Huntington], *trastornos pisquiátricos* [tales como ansiedad (que incluyen trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés post-traumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno ficticio (que incluyen manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos/impulsividad (que incluyen juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastorno del estado de ánimo (que incluyen trastorno I bipolar, trastorno II bipolar, manía, estado afectivo mixto,

depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, y depresión postparto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (que incluyen esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, esquizofreniformes, y trastorno delirante); dependencia al fármaco (que incluyen dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetaminas, adicción a cocaína, dependencia a la nicotina, y síndrome de resistencia a fármacos); trastornos de alimentación (que incluyen anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, hiperfagia, y fagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastornos de déficit de atención, trastorno hiperactivo/déficit de atención, trastorno de comportamiento, y autismo)], o *trastornos endócrinos* (tales como hiperprolactinemia) en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar un trastorno en un mamífero (por ejemplo, un humano), cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno se selecciona a partir de esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia), discapacidad cognitiva [por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, discapacidad cognitiva asociada con AD, discapacidad cognitiva asociada con PD, discapacidad cognitiva asociada con terapia de farmacoterapia (por ejemplo, terapia antagonista D2), y discapacidad cognitiva media], trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), impulsividad, juego compulsivo, un trastorno de alimentación (por ejemplo, anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, comer en exceso, hiperfagia, y fagofagia), trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada con VIH, demencia de Alzheimer, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar,

apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual post-SSRI), migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos in esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia) o psicosis en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero (por ejemplo, un humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia) en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para el tratamiento de discapacidad cognitiva [por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, discapacidad cognitiva asociada con AD, o discapacidad cognitiva asociada con PD] en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar AD (por ejemplo, tratar la discapacidad cognitiva asociada con AD), PD (por ejemplo, tratar la discapacidad cognitiva asociada con PD), RLS, depresión, o MDD en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se utiliza en la presente se refiere a esa cantidad del compuesto (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) la cual se administra para aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que es tratado. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia), una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a esa cantidad que tiene el efecto de aliviar hasta cierto grado (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia, o síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia).

El término “tratar”, como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, significa retroceder, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o padecimiento al cual tal término aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o padecimiento. El término “tratamiento”, como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar como “tratar” se define en la presente. El término “tratar”

también incluye tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

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

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

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un bolo simple, diversas dosis divididas pueden administrarse durante el tiempo o la dosis puede reducirse o incrementarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular las composiciones parenterales en la forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a

unidades físicamente discretas ubicadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la invención se dictan por una variedad de factores tales como las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular a lograrse. En una modalidad de la presente invención, los compuestos de la Fórmula I pueden utilizarse para tratar humanos.

Deberá observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y severidad del padecimiento a ser aliviado, y pueden incluir dosis simples o múltiples. Deberá entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en la presente sólo son ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reclamada. Por ejemplo, las dosis pueden

ajustarse basadas en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, los cuales pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. De este modo, la presente invención abarca aumento de dosis intra-pacientes como se determina por el técnico experimentado. Al determinar las dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del quimioagente terapéutico es bien conocido en la técnica relevante y deberá entenderse para abarcarse por el técnico con experiencia una vez de proporcionada las enseñanzas descritas en la presente.

La cantidad del compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada dependerá del sujeto que es tratado, la severidad del trastorno o padecimiento, la proporción de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Generalmente, una dosificación efectiva en el intervalo de alrededor de 0.0001 a alrededor de 50 por kg de peso corporal por día, por ejemplo alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg/día, en dosis simples o divididas. Para un humano de 70 kg, esto puede ser una cantidad de alrededor de 0.007 mg a alrededor de 3500 mg/día, por ejemplo alrededor de 0.7 mg a alrededor de 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de

dosificación debajo del límite inferior del margen anterior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos incluso las dosis más grandes pueden emplearse sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, una proporción de tales dosis más grandes primero se dividen en varias dosis más pequeñas para su administración a través de todo el día.

Como se utiliza en la presente, el término "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anti-esquizofrenia), ya sea de manera secuencial o simultáneamente.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse de manera secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una forma de dosificación simple. De acuerdo con, la presente invención también se incluyen composiciones farmacéuticas que comprende

una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la Fórmula I (que incluye un *N*–óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*–óxido); (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Diversos agentes farmacéuticamente activos pueden seleccionarse para su uso junto con los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), dependiendo de la enfermedad, trastorno, o padecimiento a tratarse. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden utilizarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de acetilcolinesterasa tales como clorhidrato donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor A_{2A} de Adenosina tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;

(ii) amiloide–ß (o fragmentos del mismo), tales como conjugados $Aß_{1-15}$ para desplazar el epítopo de unión DR HLA (PADRE) y ACC–001 (Elan/Wyeth);

(iii) anticuerpos para amiloide–ß (o fragmentos del

mismo), tal como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);

(iv) agentes de inhibición o reducción amiloide (que incluyen aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilización amiloide,) tales como producción de colostrinina y bisnorcimserina (también conocido como BNC);

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgicos tal como clonidina (CATAPRES);

(vi) agentes de bloqueo del receptor beta-adrenérgico (bloqueadores beta) tales como carteolol;

(vii) anticolinérgicos tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);

(viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);

(ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocidos como SM-13496; Dainippon Sumitomo);

(x) bloqueadores del canal de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);

(xi) inhibidores de catecol *O*-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona (TASMAR);

(xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como cafeína;

(xiii) corticosteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONA);

(xiv) agonistas del receptor de dopamina tales como apomorfina (APOKYN);

(xv) antagonistas de receptor de dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINA, antagonista D2 de dopamina tal como quetiapina);

(xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);

(xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);

(xviii) antagonistas de histamina 3 (H_3) tales como ciproxifan;

(xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocidos como copolímero 1; COPAXONE);

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);

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

(xxii) levodopa (o su metil o etiléster), sola o en combinación con un inhibidor DOPA descarboxilasa (por

ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));

(xxiii) antagonistas del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);

(xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);

(xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente el subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECOLINA);

(xxvi) fármacos de neuroprotección tales como oxima de 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona;

(xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;

(xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);

(xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, inhibidores PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) e inhibidores PDE 10 (por ejemplo, PDE10A) tales como papaverina;

(xxx) otros inhibidores PDE que incluyen (a) inhibidores PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores

PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)), (c) inhibidores PDE4 (por ejemplo, rolipram), y (d) inhibidores PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));

(xxxi) quinolinas tales como quinina (que incluyen sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);

(xxxii) inhibidores β-secretasa tales como WY-25105;

(xxxiii) inhibidores γ-secretasa tales como LY-411575 (Lilly);

(xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}) tales como espiperona;

(xxxv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT_4) tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT_6) tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

(xxxvii) inhibidores de recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina 3 (NT-3),

cardiotrofina 1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de glial (GDNF), y agentes que estimulan la producción de los factores Tróficos, tales como propentofilina;

y similares.

El compuesto de la Fórmula I (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se utiliza opcionalmente en combinación con otro agente activo. Tal agente activo puede, por ejemplo, ser un antipsicótico atípico o un agente anti-enfermedad de Parkinson o un agente de anti-Alzheimer. En consecuencia, otra modalidad de la invención proporciona métodos para tratar un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, un trastorno neurológico y psiquiátrico asociado con D1), que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I (que incluye un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido) y además comprende administrar otro agente activo.

Como se utiliza en la presente, el término “otro agente activo” se refiere a cualquier agente terapéutico, diferente del compuesto de la Fórmula I (incluyendo o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo) es decir, útil para el tratamiento de un trastorno del sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antidepresivos, antipsicóticos (tales como anti-esquizofrenia), anti-dolor, anti-enfermedad de Parkinson, anti-LID (disquinesia inducida por levodopa), anti-Alzheimer y anti-ansiedad. Ejemplos de clases particulares de antidepresivos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (los SSRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de monoamina oxidasa (las MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (las RIMA), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (las SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas α-adreno-receptores, y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina,

protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Ejemplos de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina. Ejemplos de inhibidores de monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina, y tranilociclopramina. Ejemplos de inhibidores reversibles de monoamina oxidasa adecuados incluyen moclobemida. Ejemplos de inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Ejemplos de agentes anti-Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor NMDA tales como memantina; e inhibidores de colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Ejemplos de clases adecuadas de agentes anti-ansiedad que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiacepinas y agonistas o antagonistas de serotonina 1A (5-HT1A), especialmente agonistas parciales de 5-HT1A, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiacepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam. Agonistas o

antagonistas del receptor 5-HT1A adecuados incluyen buspirona, flesinoxan, gepirona, e ipsapirona. Antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y quetiapina. Agonistas de nicotina acetilcolina incluyen isproniclina, vareniclina y MEM 3454. Agentes anti-dolor incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida. Ejemplos de agentes de anti-enfermedad de Parkinson incluyen L-DOPA (o su meti o etiléster), un inhibidor DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista receptor de Adenosina A_{2A} [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α-metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o *m*-hidroxibencilhidracina), un agonista de dopamina [tal como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), y sarizotan], un inhibidor de monoamina

oxidasa (MAO) [tal como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRILO, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilocipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORILO, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocidos como telepatina o banasterina), harmalina, linezolida (ZYVOX, ZYVOXID), y pargiloina (EUDATIN, SUPIRDIL)], un inhibidor de catecol *O*-metiltransferasa (COMT) [tal como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona], un antagonista receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) [tal como amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRIL), ofenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), diciclovérina (BENTILO, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXITROL), bromuro de pentienato, propantelina

(PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL)], o una combinación de los mismos. Ejemplos de agentes anti-esquizofrenia incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona.

Como se observa en lo anterior, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes anti-esquizofrenia adicionales que se describen en la presente. Cuando se utiliza una terapia de combinación, uno o más agentes anti-esquizofrenia adicionales puede administrarse secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se

administra al mamífero (por ejemplo, un humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o un *N*–óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior).

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de esquizofrenia en un mamífero, que incluye un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), como se define en lo anterior (que incluye hidratos, solvatos y polimorfos del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (por ejemplo uno a tres) agentes anti-esquizofrenia tales como ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona, en donde las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un total son terapéuticamente efectivos para tratar la esquizofrenia.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero (que incluye discapacidad cognitiva asociada con PD), que incluye un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo), como se define en lo anterior (que incluyen hidratos, solvatos y polimorfos del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), en combinación con uno o más (por ejemplo uno a tres) agentes anti-enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA, en donde las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un total son terapéuticamente efectivos para tratar la enfermedad de Parkinson.

Deberá entenderse que los compuestos de la Fórmula I representados en lo anterior no se limitan a un estereoisómeros particular (por ejemplo, enantiómero o atropisómero) mostrado, pero también incluye todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención, que incluyen sales de los mismos, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden Sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que pueden seleccionarse fácilmente por alguien con experiencia

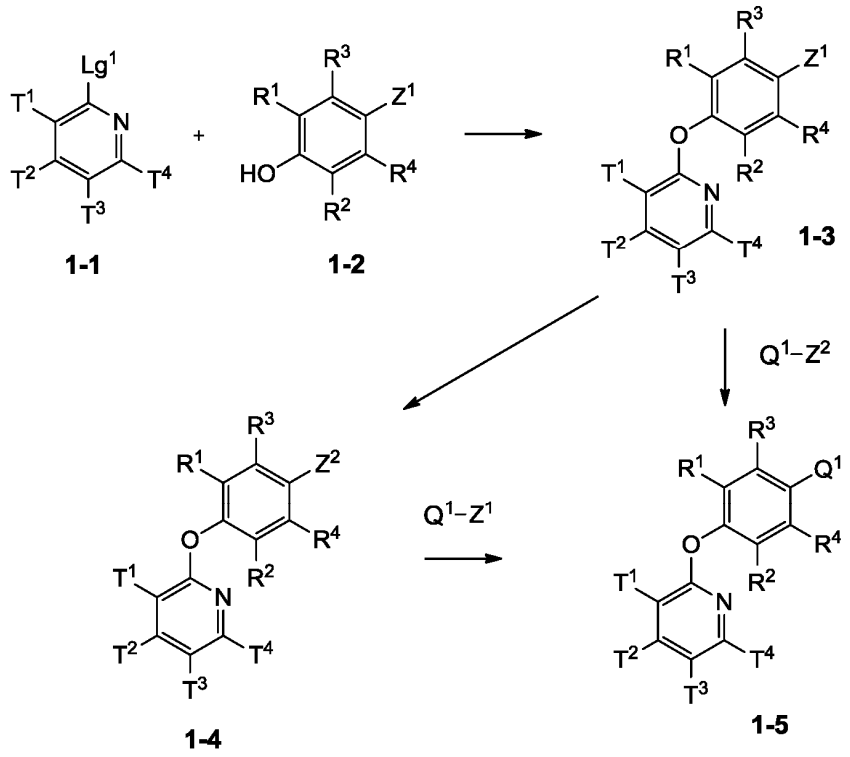
ordinaria en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados sustancialmente pueden no ser reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas en las cuales las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los solventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por el técnico experimentado.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos de protección adecuados, puede determinarse fácilmente por alguien con experiencia en la técnica. Puede encontrarse la química de grupos de desprotección, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorearse por medio espectroscópico, tal como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masa, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

Los compuestos de la Fórmula I e intermediarios de los mismos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y discusión acompañante. A menos que se indique de otro modo, R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{10B}, R^{11}, R^{11A}, T^{1}, T^{2}, T^{3}, T^{4}, Q^{1}, y X^{1}, y la Fórmula I estructural en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se definen en lo anterior. En general, los compuestos de esta invención pueden hacerse por procesos que incluyen procesos análogos a aquellos conocidos en las técnicas químicas, en particular teniendo en cuenta la descripción provista en la presente. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención e intermediarios de los mismos se proporcionan como

características adicionales de la invención y se ilustran por los siguientes esquemas de reacción. Otros procesos se describen en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos provistos en la presente (que incluyen la descripción correspondiente) sólo son para ilustración, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.



Esquema 1

El Esquema 1 se refiere a la preparación de los compuestos de la Fórmula **1–5** (es decir, los compuestos de la Fórmula I en donde L^1 es O). Haciendo referencia al Esquema

1, los compuestos de la Fórmula **1-1** [donde Lg^1 es un grupo saliente adecuado tal como halo (por ejemplo, F, Cl o Br)] y **1-2** [en donde Z^1 puede ser, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, Br o I) o trifluorometansulfonato (triflato)] se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **1-3** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **1-1** con un compuesto de la Fórmula **1-2** bajo condiciones adecuadas. El acoplamiento puede acompañarse, por ejemplo, al calentar una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1-1** con un compuesto de la Fórmula **1-2** en la presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, en un solvente apropiado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Alternativamente, puede emplearse un acoplamiento (tal como utilizar un catalizador de paladio o cobre) catalizado por metal para acompañar el acoplamiento anterior. En esta variante del acoplamiento, puede calentarse una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1-1** y un compuesto de la Fórmula **1-2** en la presencia de una base (tal como Cs_2CO_3), un catalizador de metal [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$], y un ligando [tal como 1,1'-binaftalen-2,2'-

diilbis(difenilfosfano) (BINAP)] en un solvente apropiado, tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de la Fórmula **1-3** posteriormente puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^2 [en donde Z^2 puede ser Br; $B(OH)_2$; $B(o)_2$ en donde cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-6}, o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual se unen, forma un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de C_{1-6}; una porción de trialquilestaño; o similar] por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal (tal como utilizar un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de la Fórmula l. Los compuestos de las Fórmulas Q^1-Z^2 se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente o por métodos análogos para aquello descrito en la técnica química. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** (en donde Z^2 se define como en lo anterior). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br o I) puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** [en donde Z^2 es $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ en donde cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-6}, o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual se

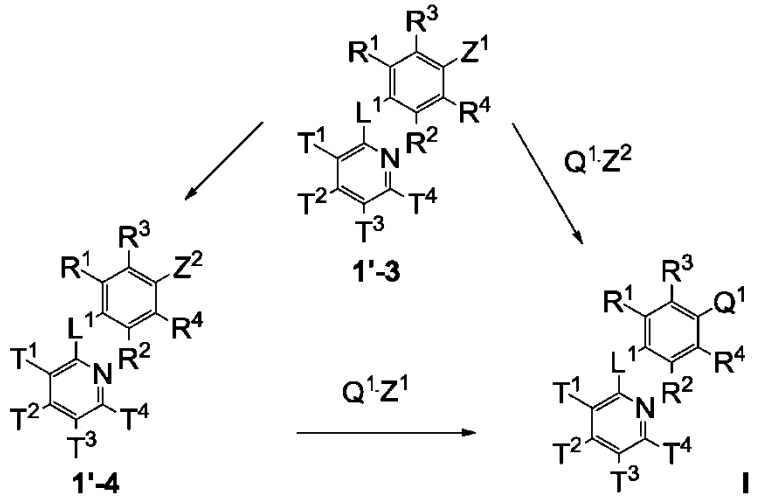
unen, forman un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de C_{1-6}] por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. En este ejemplo, esta reacción puede acompañarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, una base adecuada (tal como acetato de potasio), y un catalizador de paladio {tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)} en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. En otro ejemplo, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** (en donde Z^2 es una porción de trialquilestaño) por métodos alternos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. En este ejemplo, esta reacción puede acompañarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) con un hexaalquildistanano (tal como hexametildistannano) en la presencia de un catalizador de paladio [tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)] en un

solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de la Fórmula **1-4** entonces puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^1 (en donde Z^1 se define como en lo anterior) por una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como utilizar un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de la Fórmula I. Los compuestos de las Fórmulas Q^1-Z^1 se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente o por métodos análogos para aquello descrito en la técnica química. El tipo de reacción empleada depende de la selección de Z^1 y Z^2. Por ejemplo, cuando Z^1 es halógeno o triflato y el reactivo Q^1-Z^2 es un éster de ácido borónico o éster borónico, puede utilizarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; A. F. Littke et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028]. En algunas modalidades específicas, un yoduro, bromuro, o triflato aromático de las Fórmulas **1-3** se combina con un éster borónico o de ácido borónico arilo o heteroarilo borónico de la Fórmula Q^1-Z^2 y una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un solvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano (THF). Se agrega un catalizador de paladio, tal como el

precatalizador S-Phos {también conocido como el aducto de cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-*ter*-butilmetiléter}, y la mezcla de reacción se calienta. Alternativamente, cuando Z^1 es halógeno o triflato y Z^2 es trialquilestaño, puede emplearse un acoplamiento de Stille [V. Farina et al., O*rganic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es Br, I, o triflato) puede combinarse con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^2 (en donde el compuesto Q^1-Z^2 es un compuesto de estanano Q^1) en la presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II), en un solvente orgánico adecuado tal como tolueno, y la reacción puede calentarse. Donde Z^1 es Br, I, o triflato y Z^2 es Br o I, puede utilizarse un acoplamiento de Negishi [E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648]. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es Br, I, o triflato) puede transmetalarse por tratamiento con equivalentes 1 a 1.1 de un reactivo de alquil-litio seguido por una solución de 1.2 a 1.4 equivalentes de cloruro de zinc en un solvente apropiado tal como THF a una temperatura que oscila de -80°C a -65°C. Después del calentamiento a una

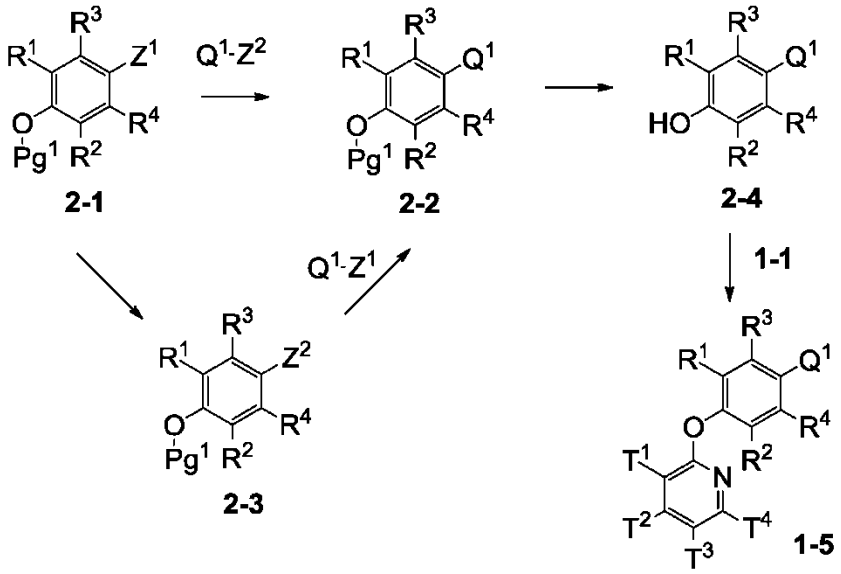
temperatura entre 10°C y 30°C, la mezcla de reacción puede tratarse con un compuesto de la Fórmula Q^1–Z^2 (en donde Z^2 es Br o I), y calentarse de 50°C a 70°C con adición de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La reacción puede llevarse a cabo durante tiempos que oscilan de 1 a 24 horas para producir el compuesto de la Fórmula 1–5.

Esquema 1'



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

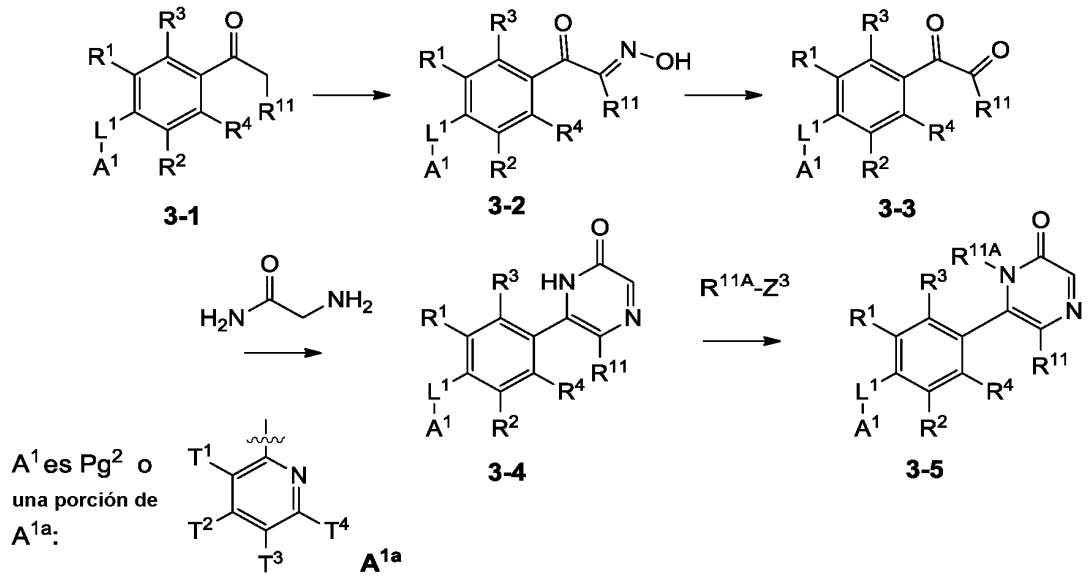
Esquema 2



El Esquema 2 también se refiere a la preparación de los compuestos de la Fórmula 1-5. Haciendo referencia al Esquema 2, los compuestos de la Fórmula 1-5 pueden prepararse utilizando transformaciones químicas análogas para aquello descrito en el Esquema 1, pero con un diferente ordenamiento para las etapas. Los compuestos de la Fórmula 2-1 [en donde Pg^1 es un grupo protector adecuado tal como metilo, bencilo, tetrahidropiranilo (THP), o *ter*-butildimetilo (TBS)] se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **2-1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **2-2** ya sea directamente o después de la

conversión en un compuesto de la Fórmula **2–3** utilizando métodos análogos para aquello descrito en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **2–2** también puede desprotegerse, utilizando condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg^1, para obtener un compuesto de la Fórmula **2–4**, que a la vez puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1–1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **1–5.** Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1–3** en el Esquema 1.

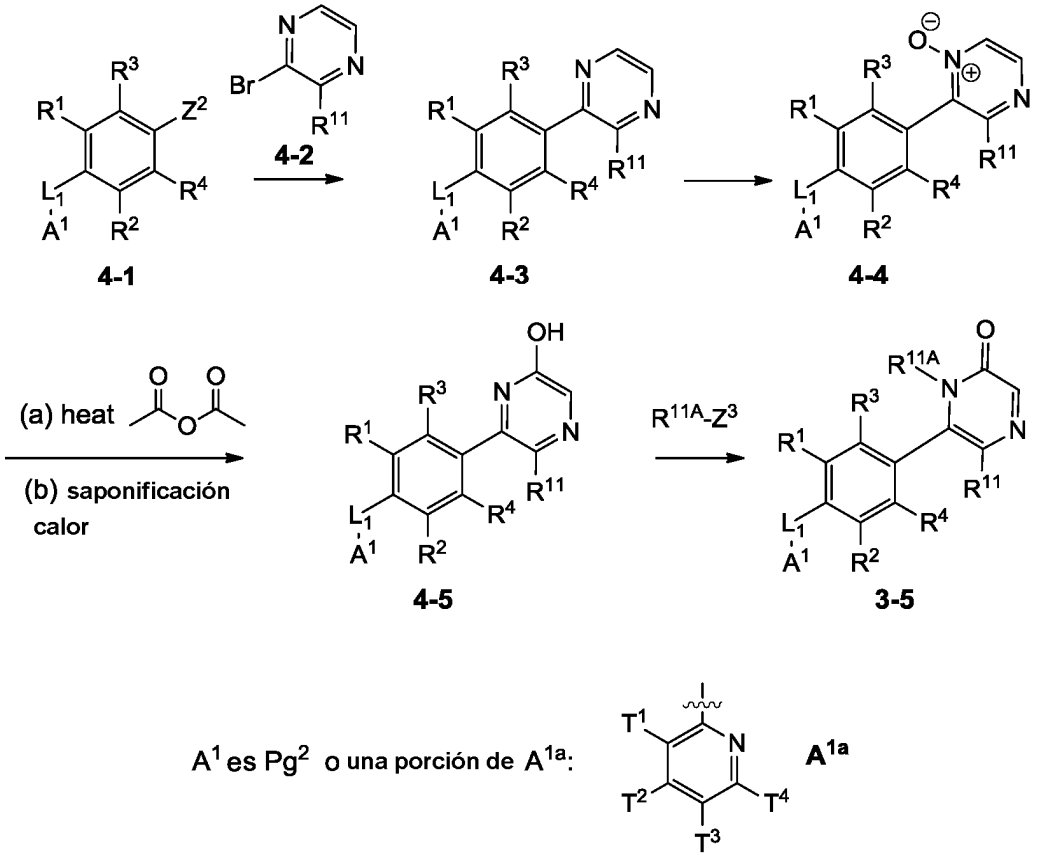
Esquema 3



El Esquema 3 se refiere a una preparación de un

compuesto de la Fórmula **3–5** en donde A^1 es una porción de las Fórmulas A^{1a} o un grupo protector adecuado Pg^2. (por ejemplo, metilo, bencilo, THP, o TBS). Haciendo referencia al Esquema 3, los compuestos de las Fórmulas **3–1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **3–2** puede prepararse al hacer reaccionar una arilcetona de las Fórmulas **3–1** con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isoamilo) en la presencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico). La oxima resultante de las Fórmulas **3–2** puede convertirse en la dicetona de las Fórmulas **3–3** después del tratamiento con formaldehído (o su equivalente tal como metaformaldehído o poliformaldehído) en la presencia de un ácido (tal como una solución de ácido clorhídrico acuosa). Las dicetonas de las Fórmulas **3–3** pueden hacerse reaccionar con glicinamida o una sal de las mismas (tal como una sal de ácido acético) en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio para obtener pirazinonas de las Fórmulas **3–4**. La alquilación del nitrógeno de pirazinona para obtener un compuesto de la Fórmula **3–5** puede lograrse por el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **3–4** con una

base [tal como diisopropiloamida de litio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), y similares] y un compuesto de la fórmula R^{11A}–Z^3 [en donde Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, metansulfonato (mesilato), y similares y en donde R^{11A} es por ejemplo alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo)]. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como *N,N*–dimetilformamida (DMF), 1,4–dioxano, o THF.



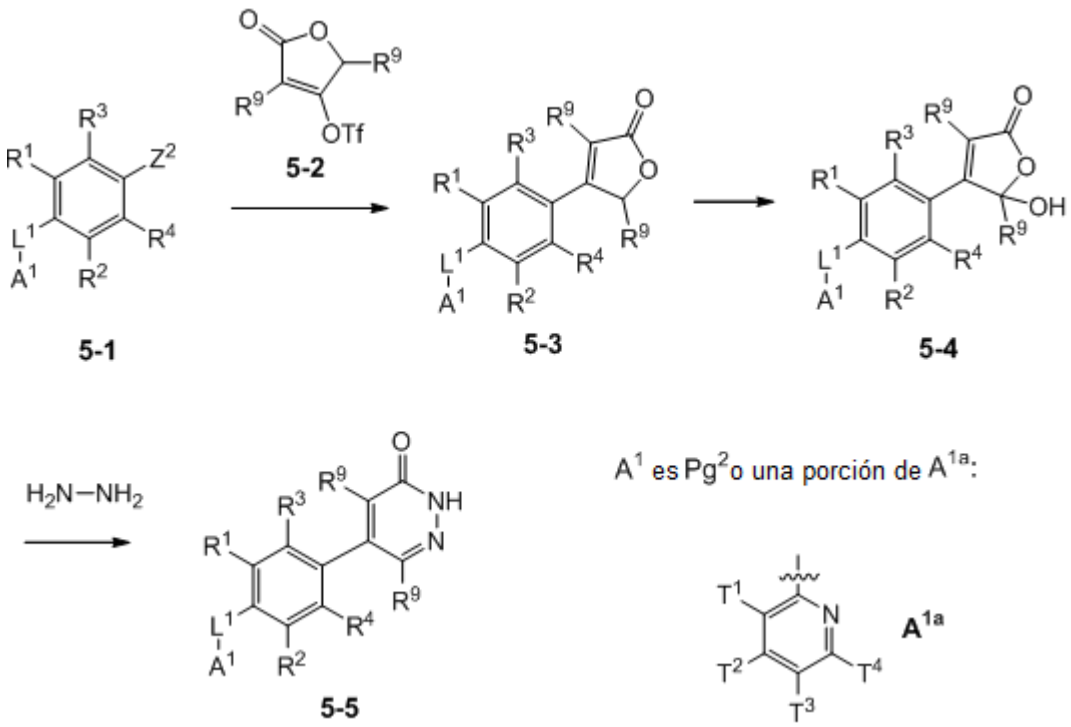
Esquema 4

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **3–5** puede prepararse como en el Esquema 4 en donde L^1 es O, NH, N(alquilo de C_{1-4}) y N(cicloalquilo de C_{3-6}). Haciendo referencia al Esquema 4, los compuestos de las Fórmulas **4–1** y **4–2** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **4–3** puede prepararse al acoplar un

compuesto de la Fórmula **4–1** con un compuesto de la Fórmula **4–2**. El acoplamiento anterior puede acompañarse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **4–1** con un compuesto de la Fórmula **4–2** en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio), un catalizador adecuado [tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)], y un solvente adecuado (tal como etanol). Un compuesto de la Fórmula **4–3** puede hacerse reaccionar con anhídrido maleico y peróxido de hidrógeno en un solvente (tal como diclorometano) para proporcionar un compuesto de la Fórmula **4–4**, que puede contener una mezcla de regioisómeros de *N*–óxido. Un compuesto de la Fórmula **4–5** puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula **4–4** al calentar con anhídrido acético; el producto inicial puede saponificarse utilizando una base (tal como NaOH) en un solvente polar adecuado (tal como agua o metanol). Un compuesto de la Fórmula **3–5** puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula **4–5** por reacción con una base adecuada (tal como LDA, lHMDS y similares), bromuro de litio, y un compuesto de la fórmula R^{11A}–Z^3 (en donde Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, mesilato, y similares). Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares (tal como

DMF, 1,4-dioxano, o THF).

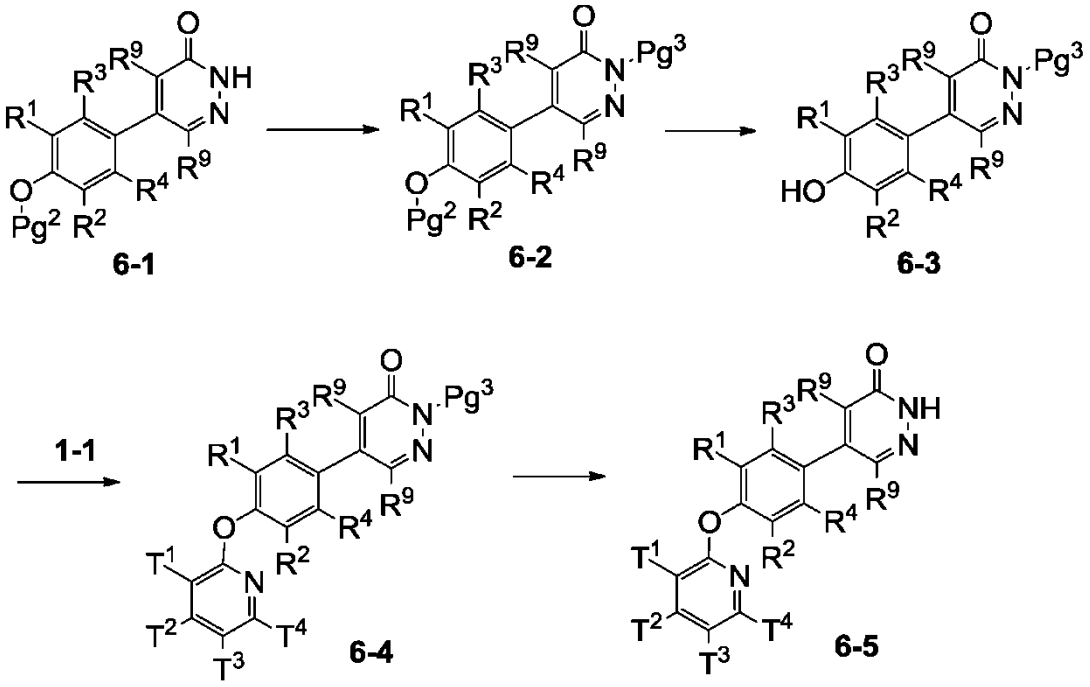
Esquema 5



El Esquema 5 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **5–5** en donde L^1 es O, NH, N(alquilo de C_{1-4}) y N(cicloalquilo de C_{3-6}) y A^1 es una porción de las Fórmulas A^{1a} o un Pg^2 (tal como un grupo bencilo). Haciendo referencia al Esquema 5, los compuestos de las Fórmulas **5–1** y **5–2** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un

compuesto de la Fórmula **5-3** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **5-1** con un enol del trifluorometansulfonato de las Fórmulas **5-2**. El acoplamiento anterior puede acompañarse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **5-1** con un trifluorometansulfonato de las Fórmulas **5-2** en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio), un catalizador adecuado [tal como acetato de paladio(II)], opcionalmente un ligando adecuado (tal como triciclohexilfosfina), y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase adecuado tal como cloruro de tetrabutilamonio. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano o THF. Un compuesto de la Fórmula **5-3** puede hacerse reaccionar con 1 a 5 equivalentes de una base adecuada [tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)] bajo una atmósfera de oxígeno para obtener un compuesto de la Fórmula **5-4**. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como DMF, 1,4-dioxano, o THF. Un compuesto de la Fórmula **5-5** puede obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **5-4** con hidracina en un solvente adecuado tal como 1-butanol.

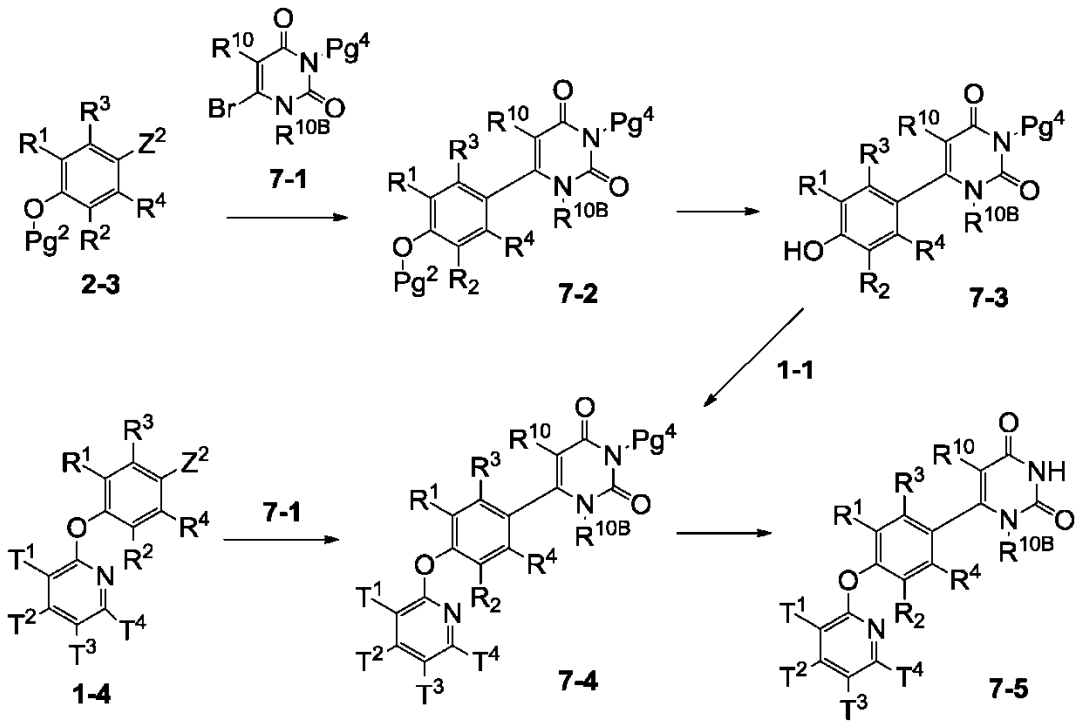
Esquema 6



El Esquema 6 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **6–5**. Haciendo referencia al Esquema 6, un compuesto de la Fórmula **6–1** puede prepararse como se describe en el Esquema 5, en donde Pg^2 es un grupo protector adecuado (tal como bencilo). Un compuesto de la Fórmula **6–1** puede convertirse en un compuesto protegido de modo adecuado de las Fórmulas **6–2** utilizando los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, en donde Pg^3 es un grupo protector adecuado (tal como THP) que puede eliminarse bajo condiciones

de reacción ortogonal para Pg^2. Un compuesto de la Fórmula **6–3** puede prepararse por eliminación selectiva de Pg^2 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección of Pg^2. Por ejemplo, cuando Pg^2 es un grupo bencilo, puede eliminarse por el tratamiento con paladio (10% en carbono) bajo la condición de hidrogenación en un solvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1, un compuesto de la Fórmula **6–3** puede acoplarse con un reactivo de la Fórmula **1–1** para producir un compuesto de la Fórmula **6–4**. Un compuesto de la Fórmula **6–5** puede obtenerse al eliminar Pg^3 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg^3. Por ejemplo, cuando Pg^3 es THP, puede eliminarse bajo condiciones ácidas, tales como cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

Esquema 7

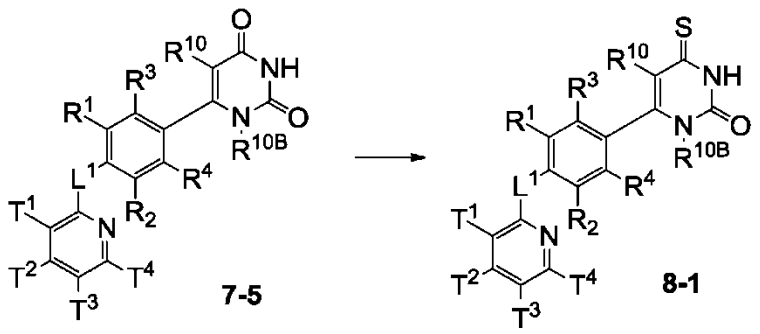


El Esquema 7 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **7–5** [en donde R^{10} es, por ejemplo, alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^{10B} es, por ejemplo, H o alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y Pg^4 es un grupo protector adecuado [por ejemplo, 2-(trimetilosilil)etoximetilo (SEM), *ter*-butoxicarbonilo (Boc), o benciloximetilacetal (BOM)]. Haciendo referencia al Esquema 7, los compuestos de las Fórmulas **2–3** y **7–1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por los

métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **7–2** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **2–3** con un compuesto de la Fórmula **7–1**, en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) y un catalizador adecuado {tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)}. Un compuesto de la Fórmula **7–3** puede prepararse por eliminación selectiva de Pg^2 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg^2. Por ejemplo, cuando Pg^2 es un grupo bencilo, puede eliminarse por el tratamiento con paladio (10% en carbono) bajo la condición de hidrogenación en un solvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1, un compuesto de la Fórmula **7–3** puede acoplarse con un reactivo de las Fórmulas **1–1** para producir un compuesto de la Fórmula **7–4**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **7–4** puede prepararse a partir del intermediario **1–4**, siguiendo las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **7–5** también puede obtenerse a partir de un compuesto de la Fórmula **7–4** al eliminar Pg^4 bajo condiciones de desprotección adecuadas que

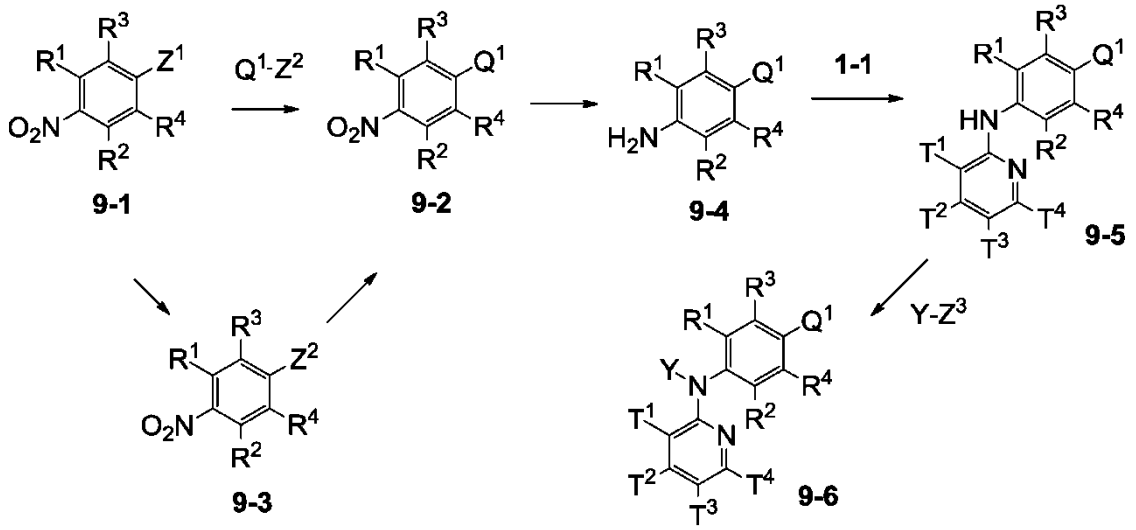
se conocen por aquellos con experiencia en la técnica.

Esquema 8



El Esquema 8 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **8–1** [en donde R^{10} es, por ejemplo, alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^{10B} es, por ejemplo, H o alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo)]. Haciendo referencia al Esquema 8, los compuestos de la Fórmula **8–1** pueden prepararse al tratar un compuesto de la Fórmula **7–5** con un reactivo de tianación adecuado, tal como el reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-ditiona] o pentasulfuro de fósforo, en un solvente adecuado tal como tolueno.

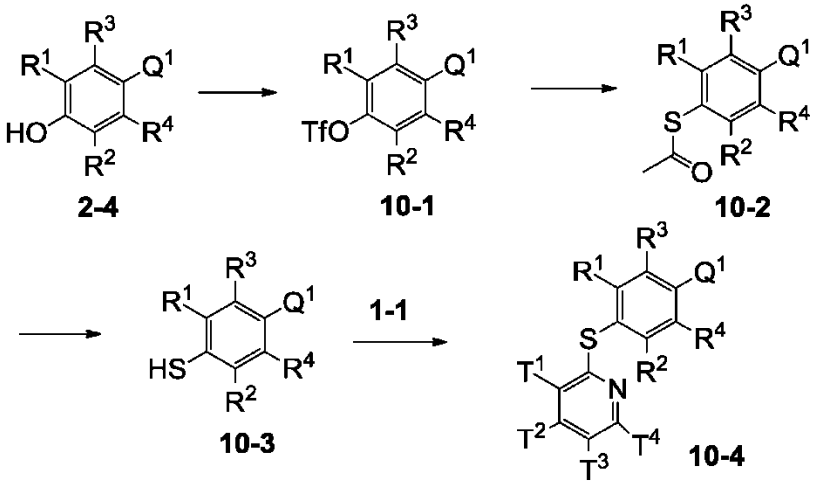
Esquema 9



El Esquema 9 se refiere a la preparación de los compuestos de las Fórmulas **9–5** y **9–6**. Haciendo referencia al Esquema 9, los compuestos de la Fórmula **9–1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **9–1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **9–2** ya sea directamente o después de la conversión en un compuesto de la Fórmula **9–3** utilizando métodos análogos para aquello descrito en el Esquema 1. El grupo nitro de un compuesto de la Fórmula **9–2** entonces puede convertirse a una amina mediante hidrogenación en la presencia de un

catalizador adecuado, tal como paladio (10% en carbono), para producir un compuesto de la Fórmula **9–4**. Un compuesto de la Fórmula **9–4** entonces puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1–1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **9–5**. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1–3** en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula 9–6 puede prepararse mediante la *N*–alquilación de un compuesto de la Fórmula 9–5 utilizando un reactivo de $Y–Z^3$, en donde Y es alquilo de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-6}, y Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, mesilato, y similares.

Esquema 10



El Esquema 10 se refiere a la preparación de los

compuestos de la Fórmula **10–4**. Haciendo referencia al Esquema 10, un compuesto de la Fórmula **10–1** puede prepararse mediante la triflación de un compuesto de la Fórmula **2–4** (Esquema 2) utilizando un reactivo adecuado tal como anhídrido trifluorometansulfónico en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina. Un compuesto de la Fórmula **10–1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **10–2** al acoplarse con tioacetato de potasio, en la presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y un ligando adecuado, tal como (*R*)-(−)-1-[(S_P)-2-(diciclohexilfosfin)ferrocenil]-ethildi-*ter*-butilfosfina, en un solvente adecuado, tal como tolueno. Un compuesto de la Fórmula **10–2** entonces puede hidrolizarse para obtener un compuesto de la Fórmula **10–3**, que a su vez puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1–1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **10–4**. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1–3** en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **10–4** también puede desprotegerse, utilizando condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg^1, para obtener un compuesto de la Fórmula I.

Materiales de partida adicionales e intermediarios útiles para fabricar los compuestos de la presente invención pueden obtenerse de proveedores químicos tales como Sigma-Aldrich o pueden hacerse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica química.

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que en todos los Esquemas descritos en la presente, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en una parte de la estructura del compuesto tal como un grupo sustituyente, por ejemplo R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10B}, R^{11}, R^{11A}, T^1, T^2, T^3, T^4, Q^1, y X^1 etc., puede hacerse la modificación adicional si es apropiada y/o se desea, utilizando métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, un grupo -CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en una amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que a su vez puede reducirse a un alcohol, que a su vez puede modificarse aún más. Otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un grupo saliente mejor tal como un metansulfonato, que a su vez es adecuado para sustitución nucleofílica, tal como por un ion cianuro (CN^-). Otro ejemplo, un -S- puede oxidarse a -S(=O)- y/o -

$S(=O)_2$-. Aún otro ejemplo, un enlace insaturado tal como C=C o C≡C puede reducirse a un enlace saturado por hidrogenación. En algunas modalidades, una porción de amina primaria o amina secundaria (presente en un grupo sustituyente tal como R^3, R^4, R^9, R^{10}, etc.) puede convertirse en una porción amida, sulfonamida, urea, o tiourea al hacerla reaccionar con un reactivo apropiado tal como un compuesto de cloruro ácido, un cloruro de sulfonilo, un isocianato, o un tioisocianato. Alguien con experiencia en la técnica reconocerá aún más tales modificaciones. De este modo, un compuesto de la Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse en otro compuesto de la Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De modo similar, aquellos con experiencia en la técnica también reconocerán en todos los esquemas descritos en la presente, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en un grupo sustituyente tal como R^3, R^4, R^9, R^{10}, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el curso del esquema sintético descrito aquí, si es apropiado y/o se desea. Por ejemplo, un grupo OH puede protegerse por un grupo bencilo, metilo, o acetilo, el cual puede desprotegerse y convertirse de nuevo

al grupo OH en una etapa tardía del proceso sintético. Otro ejemplo, un grupo NH_2 puede protegerse por un benciloxicarbonilo (Cbz) o grupo Boc; la conversión de nuevo al grupo NH_2 puede llevarse a cabo en una etapa posterior del proceso sintético mediante desprotección.

Como se utiliza en la presente, el término “reaccionar” (o “reacción” o “reaccionado”) se refiere a la reunión de reactivos químicos designados a modo que una transformación química tenga lugar generando un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. Las reacciones pueden tomar lugar en presencia o ausencia de solvente.

Los compuestos de la Fórmula I pueden existir como estereoisómeros, tales como atropisómeros, racematos, enantiómeros, o diastereoisómeros. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato utilizado, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto activo ópticamente adecuado, por ejemplo, un

alcohol, o, en el caso donde el compuesto contiene una porción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisoméricas resultante puede separarse por cromatrografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diaestereoisómeros convertidos a los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Los compuestos quirales de la Fórmula I (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse de forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste de un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0% a 50% de 2-propanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0% a 5% de una alquilamina, típicamente 0.1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994), la descripción de la cual se incorpora para referencia en su totalidad. Las técnicas estereoselectivas adecuadas se

conocen bien por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica.

Donde un compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno (alquilideno), son posibles los isómeros *cis/trans* (o Z/E) geométricos. Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por las técnicas convencionales bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo se desea en la práctica para aislar inicialmente el compuesto de la presente invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y entonces convertir simplemente la última cadena del compuesto de base libre por el tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre a una sal ácida de adición

farmacéuticamente aceptable. Las sales ácidas de adición de los compuestos básicos de esta invención pueden prepararse al tratar el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del mineral o ácido orgánicos seleccionado en un medio solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del solvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también puede precipitarse a partir de la base libre en un solvente orgánico al agregar un mineral o ácido orgánico apropiado a la solución.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o en un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido bitártrico, ácido ascórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glucónico,

ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, y ácido pamoico [es decir, ácido 4,4'-metandiilobis(3-hidroxinaftalen-2-carboxílico)], un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido etansulfónico, o similares.

Aquellos compuestos de la Fórmula I que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y en particular sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por las técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la Fórmula I. Estas sales pueden prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base

orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Estas sales también pueden prepararse al tratar los compuestos ácidos correspondientes con compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y entonces se evapora la solución resultante hasta secarse, por ejemplo bajo presión reducida. Alternativamente, también pueden prepararse al mezclar soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino juntos, y entonces evaporar la solución resultante hasta secarse de la misma manera como antes. En cualquier caso, las cantidades estequiométricas de los reactivos, por ejemplo, se emplean con el fin de asegurar la integridad de la reacción y rendimiento máximos del producto final deseado.

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

(i) al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula I con el ácido o base deseada;

(ii) al eliminar un grupo protector lábil ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I o por un precursor cíclico adecuado de anillo abierto, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; o

(iii) al convertir una sal del compuesto de la Fórmula I a otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico.

Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los polimorfos pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, por cristalización.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) denominado en lo anterior en donde una forma homogénea de cristal que se produce contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El Segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde

dos formas de cristales se producen en cantidades equimolares y cada una comprende un enantiómero simple.

Aunque ambas formas de cristal presente en una mezcla racémica puede tener propiedades físicas casi idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el racemato real. Las mezclas racémicas pueden separarse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica – véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

La invención también incluye compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula I en donde uno o más átomos se remplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o *N*–óxidos de los mismos) generalmente pueden prepararse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos para aquello descrito en la presente, utilizando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no

etiquetado empleado de otro modo.

Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden producirse al hacer reaccionar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la Fórmula I con ciertas porciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica como 'proporciones' como se describen, por ejemplo, en *Design of Profármacos* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los compuestos de la Fórmula I pueden evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención pretendidos para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Entonces pueden obtenerse, por ejemplo, como conexiones sólidas, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por aspersión, o secado por evaporación. El secado con microondas o radio frecuencia puede utilizarse para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación del mismo). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente diferente que los compuestos de la invención. La elección del excipiente en gran medida dependerá de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y métodos para su preparación serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y *N*-óxidos de los

mismos) pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual por el cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semi-sólidos y líquidos tales como tabletas; cápsulas suaves o duras que contienen multi- o nano-partículas, líquidos, o polvos; pastillas (que incluyen carga líquida); masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elíxires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas suaves o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y Típicamente comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

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

Para formas de dosificación en tableta, dependiendo de la dosis, el fármaco puede fabricarse de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, las tabletas generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, por ejemplo, de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina,

gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por aspersión, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Las tabletas también pueden comprender opcionalmente agentes activos de superficie, tal como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando se encuentran presentes, los agentes activos de superficie pueden comprender de 0.2 % en peso a 5 % en peso de la tableta, y los deslizantes pueden comprender de 0.2 % en peso a 1 % en peso de la tableta.

Las tabletas generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0.25 % en peso a 10 % en peso, por ejemplo, de 0.5 % en peso a 3 % en peso de la tableta.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservadores y agentes enmascarantes del sabor.

Tabletas ejemplares contienen hasta alrededor de 80% del fármaco, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 90 % en peso del aglutinante, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 85 % en peso de diluyente, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante, y de alrededor de 0.25 % en peso a alrededor de 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de tabletas pueden comprimirse directamente o por enrollarse para formar tabletas. Las mezclas o porciones de mezclas de tabletas pueden alternativamente encontrarse húmedas, secas, o granularse por fusión, congelarse por fusión, o extruirse antes del tableteado. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; e incluso puede encapsularse.

La formulación de tabletas se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para su uso humano

o veterinario típicamente son formas de dosificación de película delgada flexibles solubles en agua o expandibles en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadherirse y típicamente comprenden un compuesto de la Fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de la Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o *N*-óxidos del mismo) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1 % en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50 % en peso, del soluto. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción más pequeña de la composición, típicamente hasta 30 % en peso del soluto. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula I puede encontrarse en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y típicamente se encuentra presente

en el margen de 0.01 a 99 % en peso, más típicamente en el margen de 30 a 80 % en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes e intensificadores del sabor, conservadores, agentes de estimulación salival, agentes de enfriamiento, co-solventes (que incluyen aceites), emolientes, agentes a granel, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por secado por evaporación de las películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte de respaldo al desprendimiento o papel. Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente una secadora de revestidor combinado, o por secado por congelación o por aspirado.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada-, controlada-, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para propósitos de la invención se describen en La

Patente de los Estados Unidos No. 6,106,864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma et al., *Pharmaceutical Technology on-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en WO 00/35298.

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

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes reguladores (por ejemplo a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden

formularse de modo más adecuado como una solución no acuosa estéril o como una forma en seco para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos estéril.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede acompañarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que intensifican la solubilidad.

Las formulaciones para su administración parenteral pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando la

liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos de fármaco y semi-sólidos and suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido DL-láctico-glicólico) (PLGA) cargadas con el fármaco.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente, o transdérmicamente a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse intensificadores de la penetración. Véase por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci*. **1999**, *88*, 955-958.

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección de microaguja o libre de aguja (por

ejemplo, Polvoject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para su administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como un componente de partícula mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, como una aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersión, atomizador (por ejemplo, un atomizador utilizando electrohidrodinámica 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, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador que contiene una solución o suspensión del compuesto de la invención comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del elemento activo, un propulsor como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministrarse por inhalación (típicamente menos de 5 micras). Esto puede lograrse por cualquier método de trituración adecuado, tal como la molienda de chorro en espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión, o secado por aspersión.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol, o

estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrán, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador utilizando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µL a 100 µL. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol and cloruro de sodio. Los solventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, pueden agregarse a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para su administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para su Administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en

capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula la cual suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o “soplo” que contiene de 0.01 a 100 mg del compuesto de la Fórmula I. La dosis diaria general típicamente se encontrará en el margen de 1 µg a 200 mg, que puede administrarse en una dosis simple o, más usualmente, como dosis divididas a través de todo el día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas como sea apropiado.

Las formulaciones para su administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden

administrarse directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en una solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como el ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, puede incorporarse junto con un conservador, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para su administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden combinarse con soluble entidades macromoleculares, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados en lo anterior.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran por ser generalmente útiles para muchas formas de dosificación y vías de administración. Tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión pueden utilizarse. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un portador, diluyente, o solubilizante. Más comúnmente utilizado para cualesquier propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que la presente invención tiene un aspecto que se relaciona con el tratamiento de las enfermedades/padecimientos descritos en la presente con una

combinación de ingredientes activos que pueden administrarse de modo separado, la invención también se relaciona con combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco y un segundo compuesto como se describe en lo anterior. El kit comprende medios para contener las composiciones separadas tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Típicamente el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es ventajosa en particular cuando los componentes separados por ejemplo, se administran en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosis, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desean por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal kit es el denominado paquete de blíster pack. Los paquetes de blíster son bien conocidos en la industria del empacado y se utilizan ampliamente para el empacado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (tabletas, cápsulas, y similares). Los paquetes de blíster

generalmente consisten de una lámina de material relativamente rígido recubierto con una lámina de material plástico transparente. Durante el proceso de empacado, se forman rebajos en la lámina de plástico. Los rebajos tienen el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas a empacarse. Después, las tabletas o cápsulas se colocan en los rebajos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara donde la lámina es opuesta a la dirección en la que se forman los rebajos. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan en los rebajos entre la lámina de plástico y la hoja. En algunas modalidades, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas pueden retirarse del paquete de blíster manualmente al aplicar presión en los rebajos si se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebajo. La tableta o cápsula entonces puede retirarse mediante la abertura.

Puede desearse proporcionar ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números después de las tabletas o cápsulas si los números corresponden con los días del régimen en el cual las tabletas o cápsulas especificadas de este modo pueden inferirse. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por

ejemplo, como sigue “Primera Semana, Lunes, Martes, etc. Segunda Semana, Lunes, Martes,...” etc. Otras variaciones de ayuda para la memoria serán fácilmente aparentes. Una “dosis diaria” puede ser una tableta o cápsula simple o varias píldoras o cápsulas a tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de la Fórmula I puede consistir de una tableta o cápsula mientras que la dosis del segundo compuesto puede consistir de varias tabletas o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria puede reflejar esto.

En otra modalidad específica de la invención, se proporciona un distribuidor diseñado para distribuir las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso pretendido. Por ejemplo, el distribuidor se equipa con una ayuda para la memoria, a modo de facilitar aún más el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal ayuda para la memoria es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han distribuido. Otro ejemplo de ayuda para la memoria es un microchip de memoria accionado por batería acoplado con un lector de cristal líquido, o una señal recordatorio audible la cual, por ejemplo, lee la fecha de la última dosis diaria que se ha tomado y/o recuerda a uno cuándo debe tomarse la dosis.

La invención se describirá en mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Los compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención pueden prepararse utilizando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en el arte. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" donde se denomina como medio de concentración Normal, "M" significa molar, "mL" significa mililitro, "mmoles" significa milimoles, "µmoles" significa micromoles, "eq." Significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "MHz" significa megahertz, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

EJEMPLOS

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente bajo una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular

en casos donde se emplean reactivos o intermediarios de oxígeno o sensibles a la humedad. Los solventes y reactivos comerciales generalmente se utilizan sin purificación adicional. Los solventes anhidros se emplean donde sea apropiado, generalmente productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los solventes comerciales se hacen pasar a través de columnas empaquetadas con tamices moleculares de 4Å, hasta que se han alcanzado los siguientes estándares de CC para el agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los solventes se tratan aún más con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilan justo antes de su uso. Los productos generalmente se secaron bajo vacío antes de llevarse a cabo las reacciones adicionales o someterse a pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas se reportaron de cualquier instrumentación de espectrometría de masa y cromatografía líquida (LCMS), ionización química por presión atmosférica (APCI) o espectrometría de masa y cromatografía de gases (GCMS). Los cambios químicos para datos de resonancia magnética nuclear

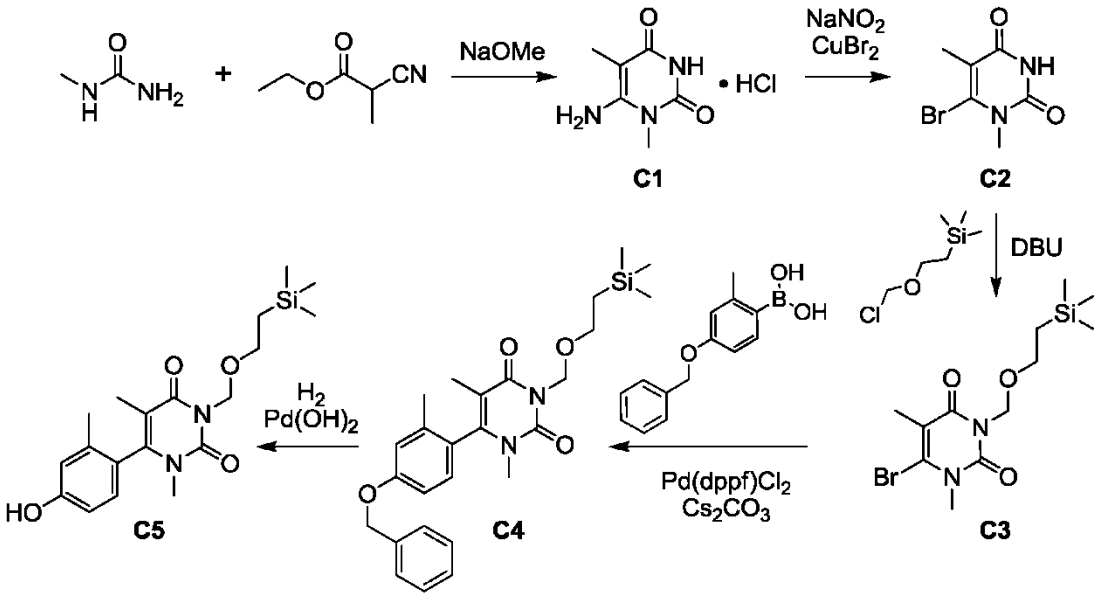
(NMR) se expresan en partes por millón (ppm, δ) haciendo referencia a los picos residuales de los solventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, las separaciones quirales se llevan a cabo para atropisómeros separados (o atropenantiómeros) de ciertos compuestos de la invención. En algunos ejemplos, la rotación óptica de un atropisómero se midió utilizando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específica), un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en dirección de las manecillas del reloj se designó como el (+)-atropisómero [o el (+) atropenantiómero] y un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en dirección contraria a las manecillas del reloj se designó como el (−)-atropisómero [o el (−) atropenantiómero].

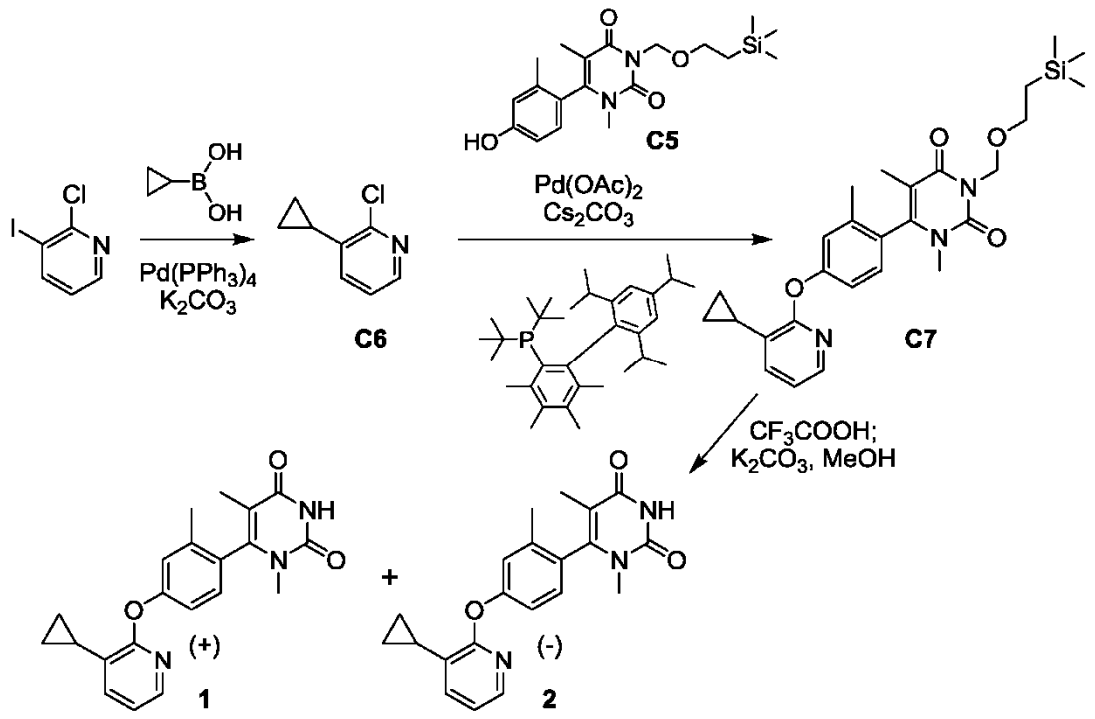
Las reacciones que proceden a través de intermediarios detectables generalmente se siguen por LCMS, y se les permite proceder hasta la conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores. Para procedimientos de síntesis de referencia en otros Ejemplos o Métodos, pueden variar las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de reacción). En general, las reacciones se siguen por cromatografía de capa fina o espectrometría de masa, y se

someten a elaboración cuando es apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los solventes y las relaciones del solvente utilizados para eluentes/gradientes se eligen para proporcionar un R_fs o tiempos de retención apropiados.

Ejemplos 1 y 2

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





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

Una solución de metóxido de sodio en metanol (4.4 M, 27 mL, 119 mmoles) se agregó a una solución de 2-cianopropanoato de etilo (95%, 13.2 mL, 99.6 mmoles) y 1-metilurea (98%, 8.26 g, 109 mmoles) en metanol (75 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se evaporó repetidamente bajo presión reducida con acetonitrilo (3 x 50 mL), entonces

se dividió entre acetonitrilo (100 mL) y agua (100 mL). Se agregó lentamente ácido clorhídrico 6 M acuoso hasta que el pH alcanzó aproximadamente 2; la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con *ter*-butil metil éter, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 15.2 g, 79.3 mmoles, 80%. LCMS *m/z* 156.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

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

Una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (120 mL) se agregó a una mezcla de C**1** (9.50 g, 49.6 mmoles), nitrito de sodio (5.24 g, 76 mmoles), y bromuro de cobre (II) (22.4 g, 100 mmoles) *{¡Precaución: burbujeo y exoterma ligera!}*, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 66 horas. La adición de ácido sulfúrico acuoso (1 N, 200 mL) y acetato de etilo (100 mL) proporcionó un precipitado, el cual se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (7.70 g). La capa orgánica del filtrado se concentró a un volumen más pequeño,

durante el cual se formó un precipitado adicional; éste se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo / heptano 1:1 para proporcionar producto adicional (0.4 g). Rendimiento total: 8.1 g, 37 mmoles, 75%. GCMS *m/z* 218, 220 [M^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-1,5-di*metil-*3-{[2-(tri*metilo*sili*l)*etoxi]*metilo*}pirimidin-2,4(1*H,*3*H*)-diona (**C3**).*

A una mezcla de C**2** (21.9 g, 99.8 mmoles) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (20 g, 120 mmoles) en acetonitrilo (400 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 18.3 g, 120 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. Se agregaron cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5 g, 30 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4.6 g, 30 mmoles), y la agitación continuó a 60°C durante 18 horas. Después, la mezcla se concentró *in vacuo*, el residuo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron; la purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 20% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionaron

el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 22.5 g, 64.4 mmoles, 64%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.61–3.72 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 0.93–1.02 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

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

A una mezcla de C**3** (10 g, 29 mmoles), ácido [4-(benciloxi)-2-metilfenil]borónico (10.4 g, 43.0 mmoles) y carbonato de cesio (28 g, 86 mmoles) en 1,4-dioxano (400 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (2.2 g, 3.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 10 g, 21 mmoles, 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.49 (m, 5H), 7.00 (d, mitad del cuarteto AB, J=8.3 Hz, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 5.50 (cuarteto AB, J_{AB}=9.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00–1.06 (m,

2H), 0.03 (s, 9H).

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

Una mezcla de C**4** (10 g, 21 mmoles) e hidróxido de paladio (2 g, en seco) en metanol (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo 40 psi de hidrógeno. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 8.0 g, 21 mmoles, 100%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (d, mitad del cuarteto AB, J=8.2 Hz, 1H), 6.81–6.87 (m, 2H), 5.52 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=2.7 Hz, 2H), 3.73–3.80 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.99–1.05 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

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

A una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (2.39 g, 9.98 mmoles), ácido ciclopropilborónico (860 mg, 10 mmoles) y carbonato de potasio (4.14 g, 30.0 mmoles) en 1,4-dioxano (50 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (1.16 g, 1.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante

4 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 1 g, 6 mmoles, 60%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, *J*=4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.14 (br dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.12–2.21 (m, 1H), 1.04–1.11 (m, 2H), 0.67–0.72 (m, 2H).

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

Se agregaron acetato de paladio (II) (61 mg, 0.27 mmoles) y di-*ter*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (130 mg, 0.27 mmoles) a una mezcla de C**6** (615 mg, 4.00 mmoles), **C5** (1.0 g, 2.6 mmoles) y carbonato de cesio (2.6 g, 8.0 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 5 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 25% de

acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 900 mg, 1.8 mmoles, 69%. LCMS *m/z* 494.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11–7.14 (m, 1H), 7.08–7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.51 (cuarteto AB, J_{AB}=9.3 Hz, Δv_{AB}=3.8 Hz, 2H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16–2.24 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.00–1.06 (m, 4H), 0.74–0.79 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

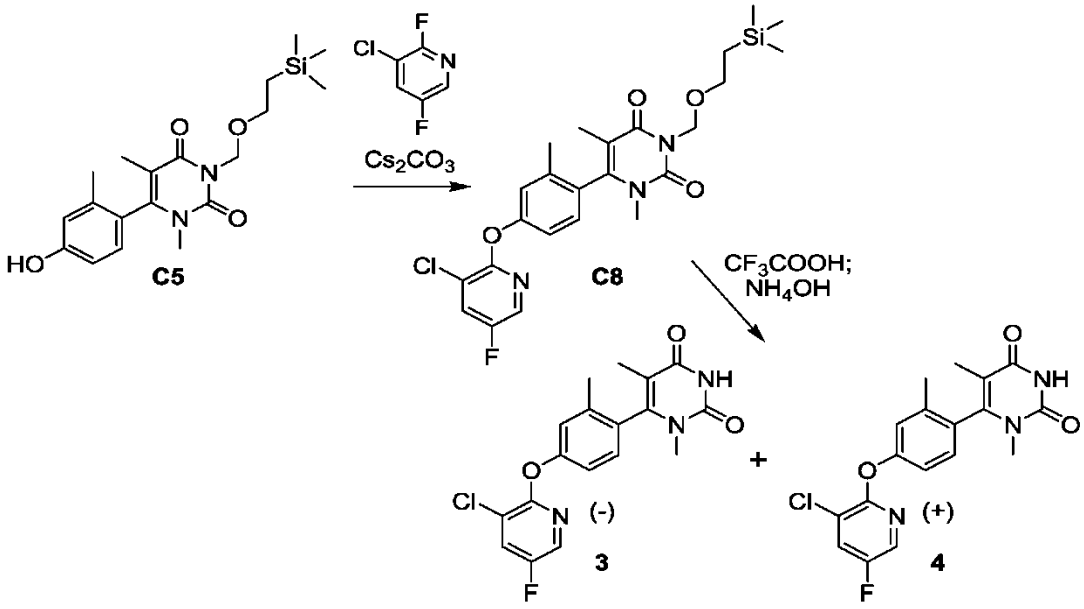
Se agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL) a una solución de C**7** (875 mg, 1.77 mmoles) en diclorometano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró *in vacuo*; el residuo se disolvió en metanol (10 mL), se trató con carbonato de potasio (1.22 g, 8.83 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el

filtrado se concentró bajo presión reducida y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron de modo secuencial con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó una mezcla de **1** y **2**, la cual se separó mediante cromatografía quiral de fase inversa (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak IA; Gradiente: heptano en etanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **1**. Rendimiento: 210 mg, 0.578 mmoles, 33%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido pero con una rotación negativa (–), se designó como el Ejemplo **2**. Rendimiento: 190 mg, 0.523 mmoles, 30%. **1**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.03–7.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15–2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99–1.06 (m, 2H), 0.75–0.82 (m, 2H). **2**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (dd, *J*=4.8, 1.7

Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.06 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H).

Ejemplos 3 y 4

*(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**3**) y (+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**4**)*



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

Se agregó carbonato de cesio (476 mg, 1.46 mmoles) a una mezcla de 3-cloro-2,5-difluoropiridina (97%, 150 mg, 0.97 mmoles) y **C5** (366 mg, 0.972 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 40% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido pegajoso. Rendimiento: 414 mg, 0.818 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09–7.15 (m, 3H), 5.51 (cuarteto AB, J_{AB}=9.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=3.4 Hz, 2H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.00–1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

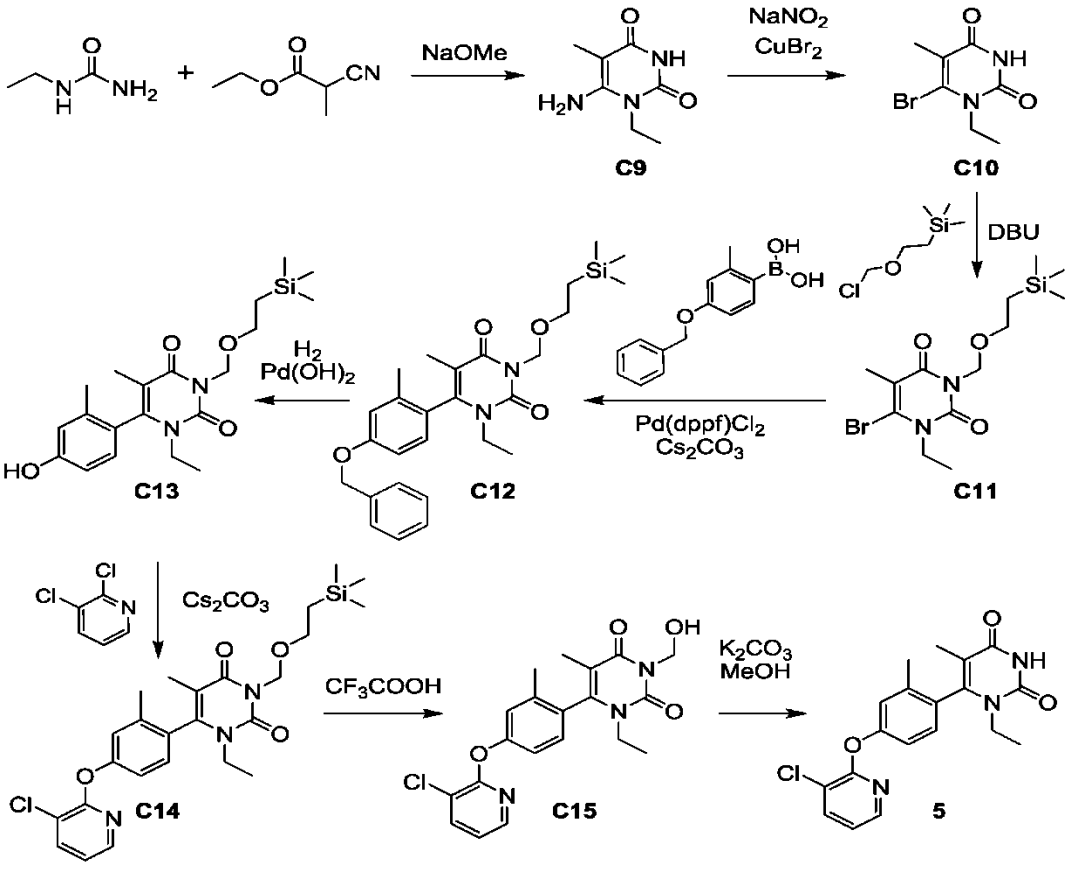
Se agregó ácido trifluoroacético (812 µL, 10.9

mmoles) a una solución de C**8** (187 mg, 0.370 mmoles) en diclorometano (3.0 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se retiraron *in vacuo*, y el residuo se recogió en tetrahidrofurano (4.5 mL) y se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (9 mL). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se combinó con el producto sin purificar a partir de una reacción idéntica llevada a cabo en **C8** (200 mg, 0.395 mmoles), y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 20% a 40% de acetato de etilo en heptano), para proporcionar el producto racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 219 mg, 0.583 mmoles, 76%. Éste se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-1; Gradiente: 50% a 100% etanol en heptano). El primer atropenantiómero de elución, el cual se obtuvo como un sólido blanco, mostró una rotación negativa (–) y se designó como el Ejemplo **3**. Rendimiento: 25 mg, 66 µmoles, 9%. El segundo atropenantiómero de elución también fue un sólido blanco, pero mostró una rotación positiva (+); este se designó como el Ejemplo **4**. Rendimiento: 62 mg, 160 µmoles, 21%. **3**: LCMS *m/z* 376.1, 378.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.35 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.8 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (s, 3H). **4**: LCMS *m/z* 376.2, 378.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Ejemplo 5

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



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

Se agregó hidruro de sodio (1.84 g, 76.7 mmoles) en porciones a una solución de 1-etilurea (5.7 g, 65 mmoles) y 2-cianopropanoato de etilo (7.5 g, 59 mmoles) en metanol (60 mL) que se enfrió de 0 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y entonces se concentró *in vacuo*. Se agregó acetonitrilo (200 mL), y la mezcla nuevamente se concentró hasta secarse. El residuo se diluyó con una mezcla de acetonitrilo (100 mL) y agua (30 mL); se agregó ácido clorhídrico acuoso 12 M por goteo hasta que el pH fue aproximadamente de 1 – 2. Después que la mezcla se agitó durante 1 hora, el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con *ter*-butil metil éter, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 8.15 g, 48.2 mmoles, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.0 Hz, 3H).

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

A una solución de C**9** (6.2 g, 36.6 mmoles) en una

mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (70 mL) se agregaron nitrito de sodio (3.8 g, 55 mmoles) y bromuro de cobre (II) (16.4 g, 73.4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 mL) y acetato de etilo (50 mL) se agregó, y la agitación continuó durante 1 hora, en cuyo tiempo la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido verde. Rendimiento: 5.0 g, 21 mmoles, 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (br s, 1H), 4.21 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

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

El compuesto **C10** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**3** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.28 g, 3.52 mmoles, 17%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H),

2.13 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94–1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

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

El compuesto **C11** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.09 g, 2.27 mmoles, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.49 (m, 5H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79–3.89 (m, 1H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.23–3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.00–1.07 (m, 5H), 0.03 (s, 9H).

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

El producto, obtenido como un sólido gris, se sintetizó a partir de C**12** utilizando el método descrito para la síntesis de C**5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 800 mg, 2.05 mmoles, 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J*=8.2 Hz,

1H), 6.79–6.85 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.79–3.89 (m, 1H), 3.73–3.80 (m, 2H), 3.24–3.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.99–1.06 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

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

Se agregaron carbonato de cesio (127 mg, 0.390 mmoles) y **C13** (50 mg, 0.13 mmoles) a una solución de 2,3-dicloropiridina (38 mg, 0.26 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el filtrado se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 3:1) para proporcionar el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 31 mg, 62 µmoles, 48%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11–7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.81–3.93 (m, 1H), 3.72–3.80 (m, 2H),

3.25–3.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.98–1.10 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

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

El compuesto **C14** (31 mg, 62 µmoles) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El retiro del solvente *in vacuo* produjo el producto (24.8 mg), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

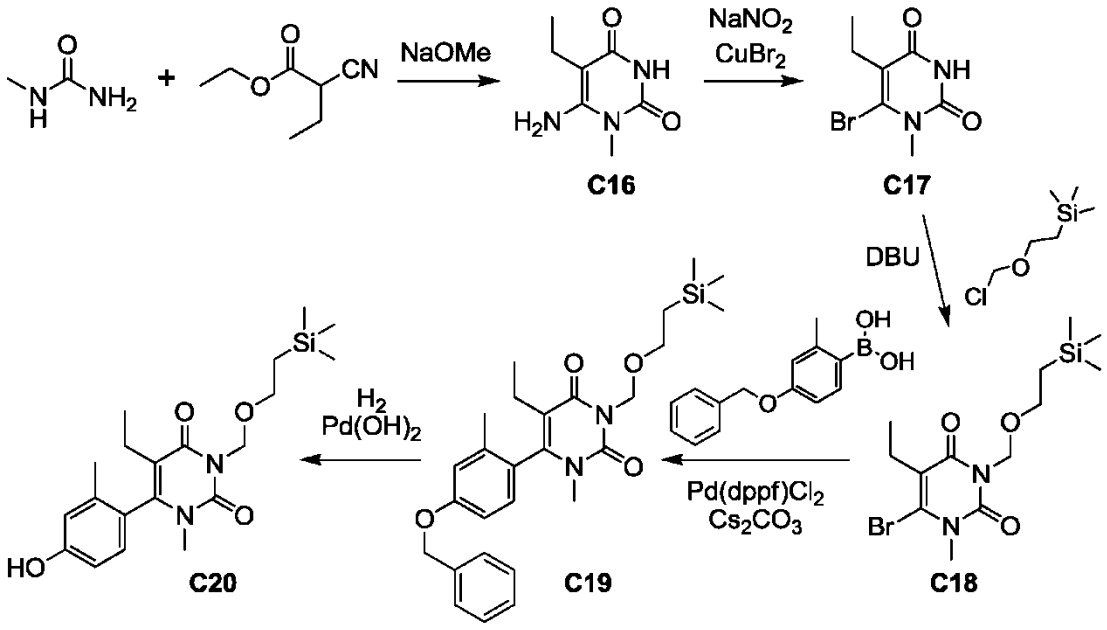
*Etapa 8. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**5**).*

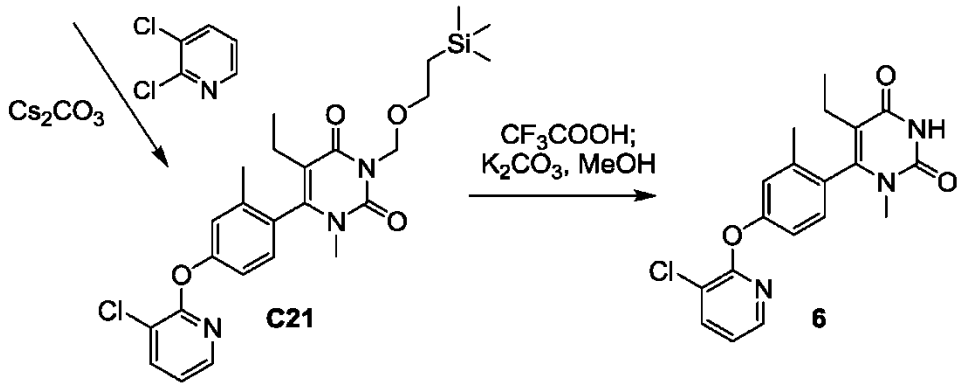
A una solución de C**15** (de la etapa previa, 24.8 mg, $\leq$62 µmoles) en metanol (5 mL) se agregó carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: diclorometano /

metanol 20:1) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7.7 mg, 21 µmoles, 34% durante dos etapas. LCMS *m/z* 372.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12–7.21 (m, 3H), 3.78–3.89 (m, 1H), 3.27–3.38 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2.21 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 6

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





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

Se hizo reaccionar 2-cianobutanoato de etilo con 1-metilurea de acuerdo con el método descrito para la síntesis de C**9** en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 5.95 g, 35.2 mmoles, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.22 (q, J=7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H).

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

A una solución de C**16** (5.95 g, 35.2 mmoles) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (80 mL) se agregaron nitrito de sodio (3.6 g, 52 mmoles) y bromuro de cobre (II)

(15.7 g, 70.3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 mL) y acetato de etilo (50 mL) se agregó, y la agitación continuó durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo acuoso, proporcionando el producto como un sólido blanco (4 g). La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar producto adicional como un sólido verde (3 g). Rendimiento: 7 g, 30 mmoles, 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-5-etil-1-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**C18**).*

El compuesto **C17** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**3** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 3.1 g, 8.5 mmoles, 28%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64–3.72 (m, 2H), 2.61 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.95–1.01 (m, 2H), 0.00 (s,

9H).

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

El compuesto **C18** se convirtió al producto utilizando el método empleado para la síntesis de C**4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.26 g, 2.62 mmoles, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.49 (m, 5H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91–6.97 (m, 2H), 5.47–5.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73–3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.18–2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.86–1.97 (m, 1H), 0.99–1.07 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H).

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

El producto, obtenido como un sólido gris, se sintetizó a partir de C**19** utilizando el método descrito para la síntesis de C**5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 850 mg, 2.18 mmoles, 83%. LCMS *m/z* 413.2 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.79–6.86 (m, 2H), 5.48–5.54 (m, 2H), 3.73–3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.18–2.30 (m, 1H),

2.13 (s, 3H), 1.86–1.97 (m, 1H), 0.99–1.06 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H).

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

Una mezcla de C**20** (80 mg, 0.20 mmoles), 2,3-dicloropiridina (45 mg, 0.30 mmoles) y carbonato de cesio (199 mg, 0.611 mmoles) en dimetilsulfóxido (8 mL) se calentó a 120°C durante 18 horas. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 82 mg, 0.16 mmoles, 80%.

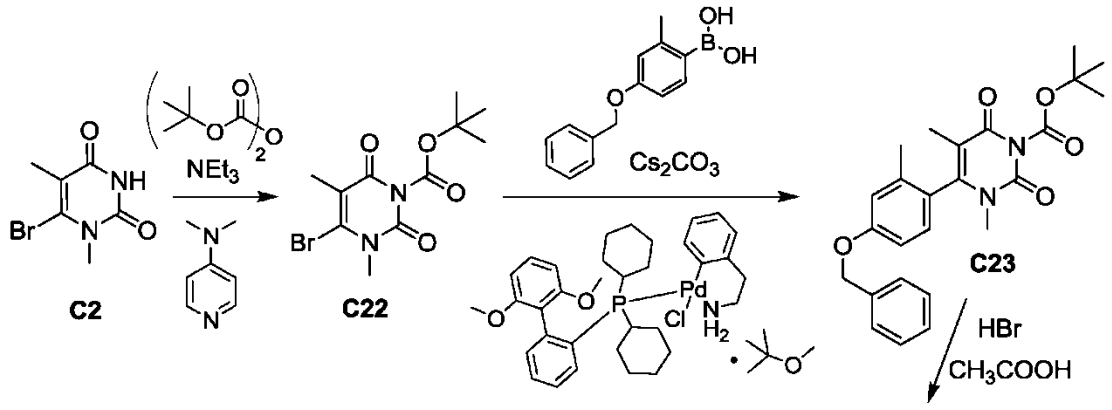
*Etapa 7. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**6**).*

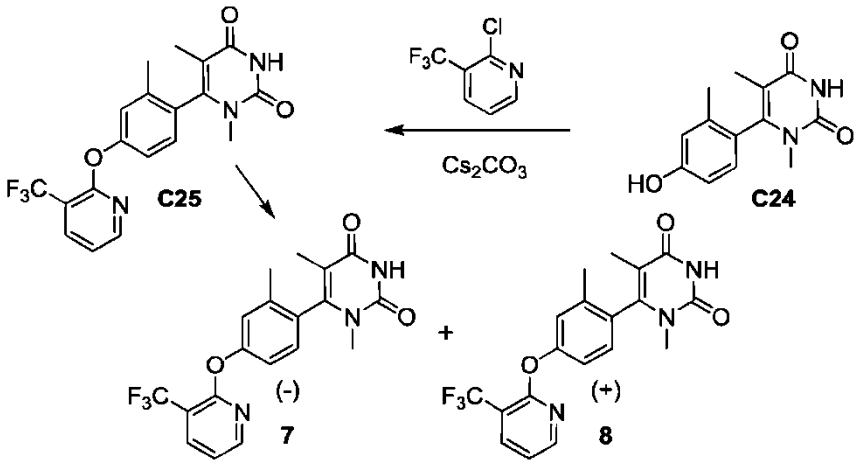
Una solución de C**21** (82 mg, 0.16 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora.

Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se disolvió en metanol (5 mL), se trató con carbonato de potasio (68 mg, 0.49 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró; la purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: acetato de etilo) produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 28 mg, 75 µmoles, 47%. LCMS *m/z* 372.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.11–7.21 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17–2.27 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Ejemplos 7 y 8

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





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

El compuesto **C2** (800 mg, 3.65 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (99%, 966 mg, 4.38 mmoles), trietilamina (0.62 mL, 4.4 mmoles) y 4-(dimetilamin)piridina (45 mg, 0.36 mmoles) se combinaron en tetrahidrofurano (15 mL) y se calentaron a 70°C durante 1 hora, luego se les permitió agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 25% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1.10 g, 3.45 mmoles, 94%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-*metilfenil*]-3,5-di*metil*-2,6-dioxo-3,6-di*hidro*pirimidin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C23**).*

Una mezcla de C**22** (1.00 g, 3.13 mmoles), ácido [4-(benciloxi)-2-metilfenil]borónico (98%, 1.16 g, 4.68 mmoles), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II) – *ter*-butil metil éter (precatalizador S-Phos) (119 mg, 0.156 mmoles), y carbonato de cesio (3.06 g, 9.39 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) y agua (3 mL) se calentó a 50°C durante 66 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y después se filtró para retirar sólidos suspendidos. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 970 mg, 2.22 mmoles, 71%. LCMS *m/z* 337.2 [(M-Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.48 (m, 5H), 6.91-

7.01 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

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

El compuesto **C23** (250 mg, 0.573 mmoles) se mezcló con una solución al 30% de bromuro de hidrógeno en ácido acético (1 mL, 5 mmoles) y se le permitió agitarse durante 18 horas a temperatura ambiente. Después del retiro de ácido acético bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 4 M para proporcionar una mezcla ligeramente turbia; esta se evaporó hasta secarse, y el sólido resultante se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 4 N, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 125 mg, 0.508 mmoles, 89%. LCMS *m/z* 247.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 9.71 (v br s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.1, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

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

*diona (**C25**).*

Se combinaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (98%, 269 mg, 1.45 mmoles), **C24** (325 mg, 1.32 mmoles) y carbonato de cesio (521 mg, 1.60 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) y la suspensión resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos y se recolectó por filtración, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 440 mg, 1.12 mmoles, 85%. LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31–8.36 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13–7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Etapa 5. Aislamiento de (–)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-

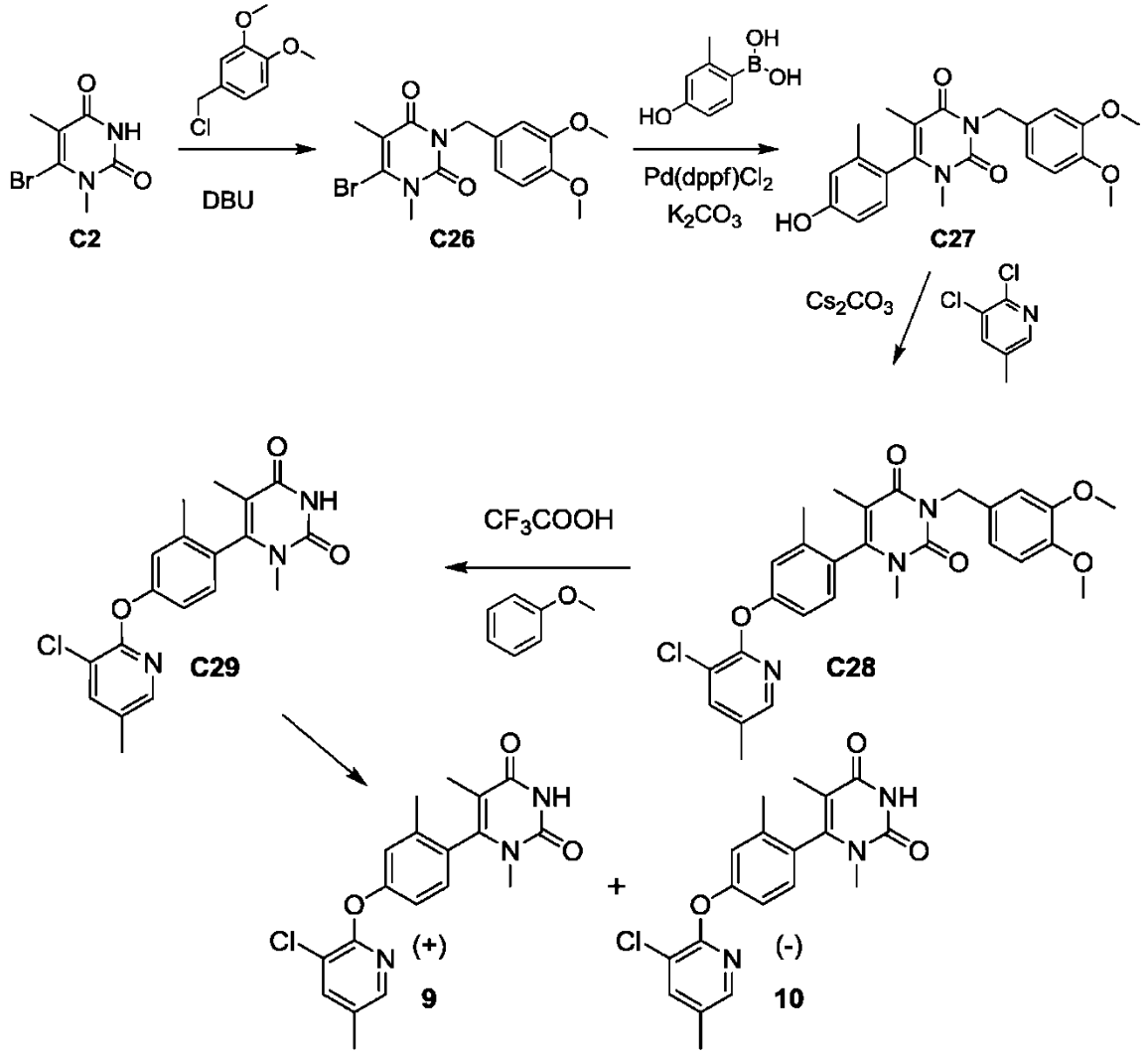
*2,4(1H,3H)-diona (**7**) y (+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**8**).*

El racemato **C25** (1.30 g, 3.32 mmoles) se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2; Gradiente: heptano / etanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido marrón que mostró una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **7**. Rendimiento: 536 mg, 1.37 mmoles, 41%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido marrón pero con una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **8**. Rendimiento: 553 mg, 1.41 mmoles, 42%. **7**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (ddq, *J*=4.9, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (ddq, *J*=7.6, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H). **8**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Ejemplos 9 y 10

(+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-

*1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**9**) y (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**10**)*



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

Se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (98%, 5.57 mL, 36.5 mmoles) a una suspensión de C**2** (4.00 g, 18.3

mmoles) y 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenceno (5.16 g, 27.6 mmoles) en acetonitrilo (80 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 5.70 g, 15.4 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08–7.12 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

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

Una solución acuosa de carbonato de potasio (3.0 M, 14 mL, 42 mmoles) se agregó a una mezcla de C**26** (5.00 g, 13.5 mmoles), ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico (4.12 g, 27.1 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (98%, 1.13 g, 1.36 mmoles) y 1,4-dioxano (120 mL). Después la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se filtró a través de

tierra de diatomeas. La capa orgánica del filtrado se lavó de modo secuencial con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación utilizó cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 75% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 2.71 g, 6.84 mmoles, 51%. LCMS *m/z* 397.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80–6.82 (m, 1H), 6.76–6.80 (m, 1H), 5.16 (cuarteto AB, J_{AB}=13.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=19.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

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

Una mezcla de 2,3-dicloro-5-metilopiridina (735 mg, 4.54 mmoles), **C27** (1.5 g, 3.8 mmoles) y carbonato de cesio (2.46 g, 7.55 mmoles) en dimetilsulfóxido (36 mL) se agitó a 100°C durante 40 horas, y a 120°C durante 48 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300

mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.7 g, 3.2 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89–7.92 (m, 1H), 7.64–7.66 (m, 1H), 7.23 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.10–7.12 (br s, 1H), 7.06–7.09 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.16 (cuarteto AB, J_{AB}=13.4 Hz, Δv_{AB}=20.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

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

Este experimento se llevó a cabo en tres lotes. Una mezcla de C**28** (600 mg, 1.15 mmoles) y metoxibenceno (622 mg, 5.75 mmoles) en ácido trifluoroacético (20 mL) se agitó a 120°C durante 48 horas, después a 125°C durante otras 48 horas. Los tres lotes se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 70% de acetato de etilo en

éter de petróleo). El producto se obtuvo como un sólido café claro. Rendimiento: 690 mg, 1.86 mmoles, 54%. LCMS *m/z* 371.8, 373.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90–7.92 (m, 1H), 7.82–7.84 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H).

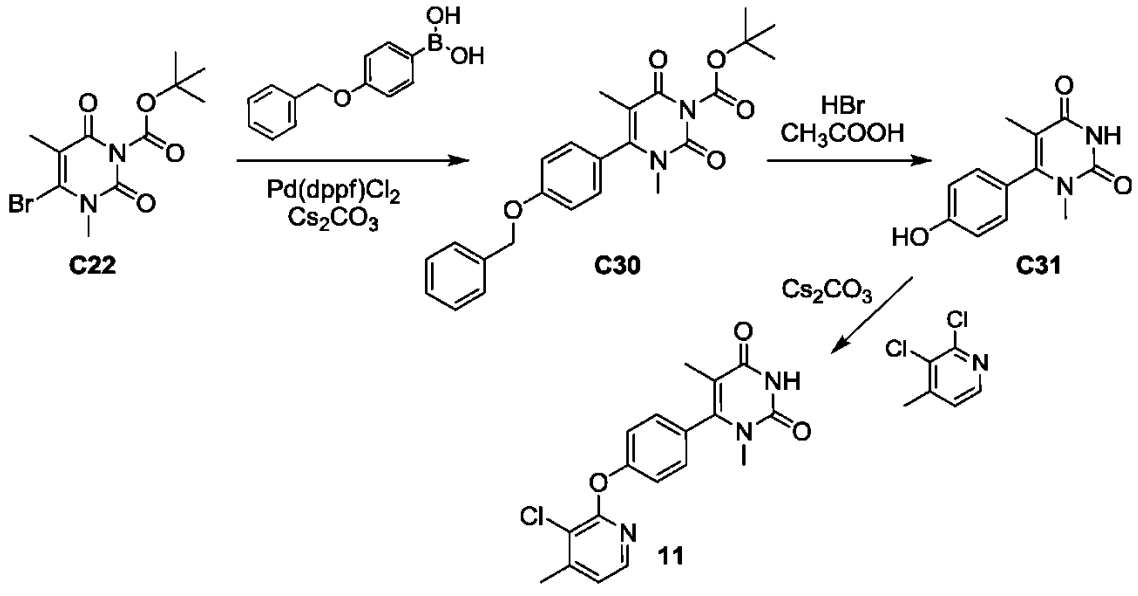
*Etapa 5. Aislamiento de (+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**9**) y (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**10**).*

El compuesto **C29** (690 mg, 1.86 mmoles) se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 7:3 dióxido de carbono / metanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **9**. Rendimiento: 240 mg, 0.645 mmoles, 35%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido pero con una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **10**. Rendimiento: 250 mg, 0.672 mmoles, 36%. **9**: LCMS

m/z 372.1, 374.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (br s, 1H), 7.91–7.93 (m, 1H), 7.65–7.66 (m, 1H), 7.13–7.14 (m, 1H), 7.10–7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.32–2.34 (m, 3H), 2.18–2.19 (m, 3H), 1.67 (s, 3H). **10**: LCMS *m/z* 372.1, 374.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 7.91–7.93 (m, 1H), 7.65–7.66 (m, 1H), 7.13–7.14 (m, 1H), 7.10–7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=0.7, 0.7 Hz, 3H), 2.19 (d, *J*=0.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

Ejemplo 11

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



Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)fenil]-3,5-

*dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (**C30**).*

Una solución de C**22** (23.3 g, 73.0 mmoles), ácido [4-(benciloxi)fenil]borónico (25 g, 110 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (2.68 g, 3.66 mmoles), y carbonato de cesio (95.2 g, 292 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (360 mL) y agua (120 mL) se purgó con nitrógeno y se calentaron a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se combinó con el sólido recolectado de la filtración inicial, y se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido gris, el cual se utilizó sin

purificación adicional. Rendimiento: 21.8 g, 51.6 mmoles, 71%. LCMS *m/z* 323.1 [(M–Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 7.46–7.51 (m, 2H), 7.42 (br dd, *J*=7.5, 7.4 Hz, 2H), 7.32–7.38 (m, 3H), 7.18 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

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

El compuesto **C30** (21.8 g, 51.6 mmoles) se mezcló con una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético (100 mL, 520 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El ácido acético se retiró bajo presión reducida, y el aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con agua, proporcionando una mezcla ligeramente turbia. Después, ésta se evaporó hasta secarse, el sólido resultante se suspendió en agua y se agitó durante varios minutos. La filtración proporcionó el producto como un sólido marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 11.4 g, 49.1 mmoles, 95%. LCMS *m/z* 233.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.14 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.89 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

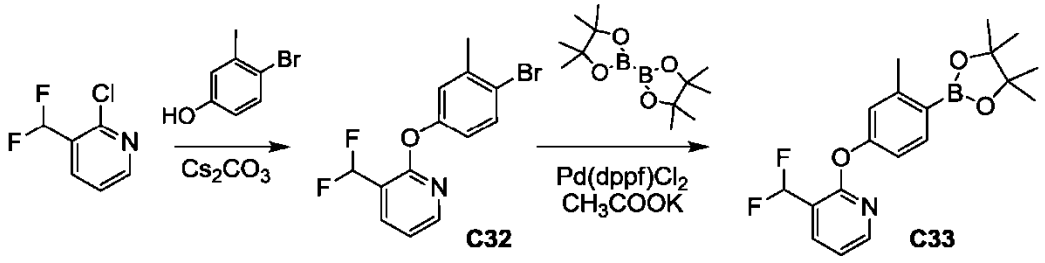
*Etapa 3. Síntesis de 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**11**).*

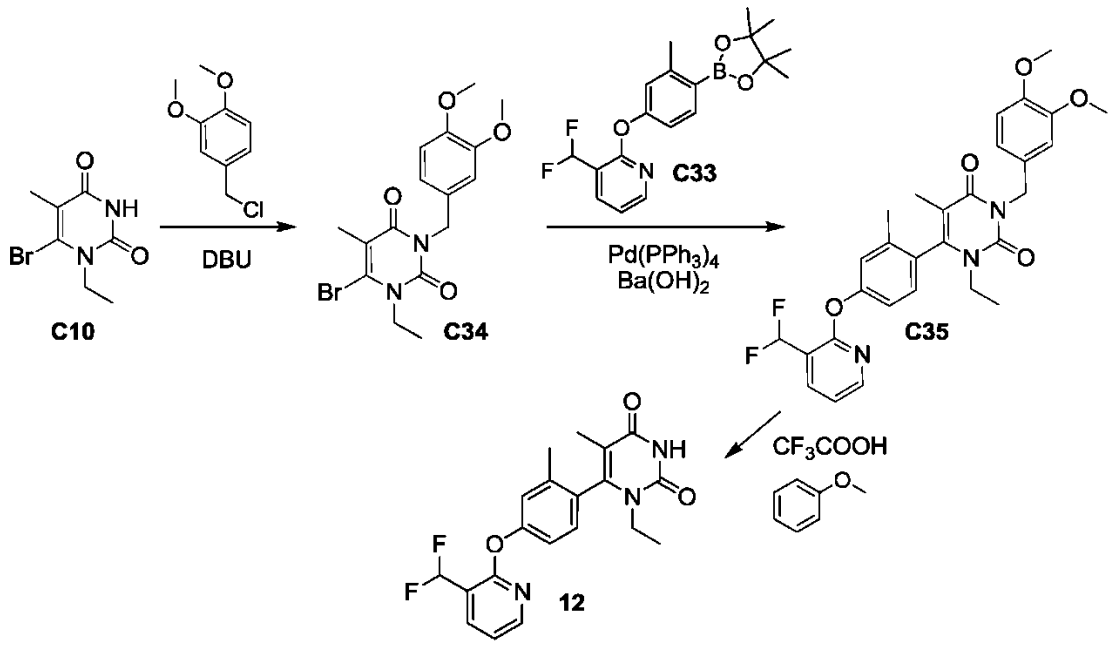
Se agregó carbonato de cesio (32.6 g, 100 mmoles) a una mezcla de C**31** (11.4 g, 49.1 mmoles) y 2,3-dicloro-4-metilpiridina (11.9 g, 73.4 mmoles) en 1-metilopirrolidin-2-ona (100 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 24 horas. Se agregó 2,3-dicloro-4-metilpiridina (4.0 g, 25 mmoles) adicional, y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió aproximadamente a 50°C y se vertió en agua helada (500 mL); la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y después se filtró. El sólido recolectado se disolvió en etanol caliente (600 mL), se trató con carbón vegetal y sulfato de magnesio, y se agitó bajo calentamiento durante 10 minutos. La mezcla caliente se filtró a través de tierra de diatomeas, y el filtrado caliente se diluyó con heptano (400 mL) mientras se agitaba, entonces se enfrió a 0°C. Después de la agitación durante 45 minutos a 0°C, la mezcla se filtró para proporcionar el producto sin purificar como un sólido blanquecino (11.75 g). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se suspendió en dietiléter, y se filtró para proporcionar un sólido, que

se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron *in vacuo*, produciendo producto sin purificar adicional (2 g). Los dos lotes de producto sin purificar se combinaron y recristalizaron a partir de acetato de etilo / heptano para proporcionar el producto final como un sólido blanco. Rendimiento: 11.1 g, 31.0 mmoles, 63%. LCMS *m/z* 358.2, 360.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.00 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.21 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

Ejemplo 12

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





*Etapa 1. Síntesis de 2-(4-bromo-3-metilofenoxi)-3-(difluoromtil)*piridina *(**C32**).*

A una mezcla de 2-cloro-3-(difluorometil)piridina (15 g, 92 mmoles) y carbonato de cesio (90 g, 280 mmoles) en dimetilsulfóxido (300 mL) se agregó 4-bromo-3-metilfenol (19.8 g, 106 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas, luego se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 40:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionaron el producto

como un sólido blanco. Rendimiento: 27 g, 86 mmoles, 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.10 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J_{HF}=54.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

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

A una mezcla de C**32** (27 g, 86 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (32.8 g, 129 mmoles) y acetato de potasio (25.8 g, 263 mmoles) en 1,4-dioxano (500 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (6.3 g, 8.6 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas, después se filtró. Después de la concentración del filtrado bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 16 g, 44 mmoles, 51%. LCMS *m/z* 362.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18–8.22 (m, 1H), 8.07 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H),

7.07 (t, J_{HF}=55.0 Hz, 1H), 6.93 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 6.90 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

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

El compuesto **C10** se convirtió al producto de acuerdo con el método utilizado para síntesis de C**26** en los Ejemplos 9 y 10. El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 720 mg, 1.88 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07–7.14 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

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

A una mezcla de C**34** (57.5 mg, 0.150 mmoles), **C33** (108 mg, 0.299 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (17 mg, 15 µmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 mL) y agua (20 gotas) se agregó hidróxido de bario (77 mg, 0.45 mmoles).

La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas, luego se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 56 µmoles, 37%. LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.10–7.25 (m, 6H), 7.02 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81–3.9 (m, 1H), 3.27–3.38 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

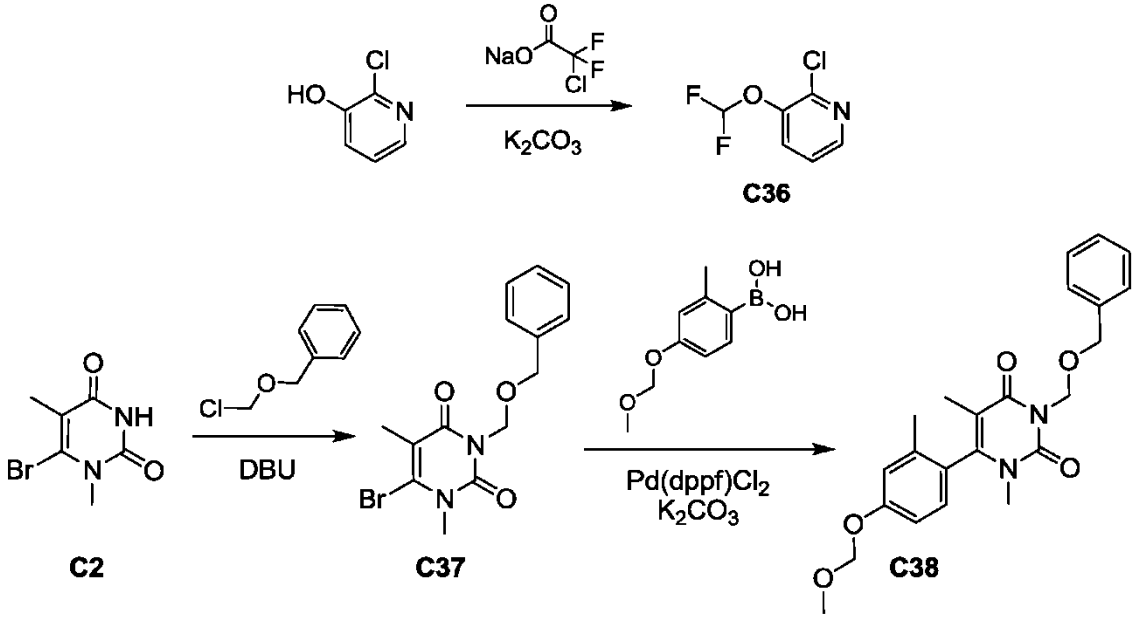
*Etapa 5. Síntesis de 6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**12**).*

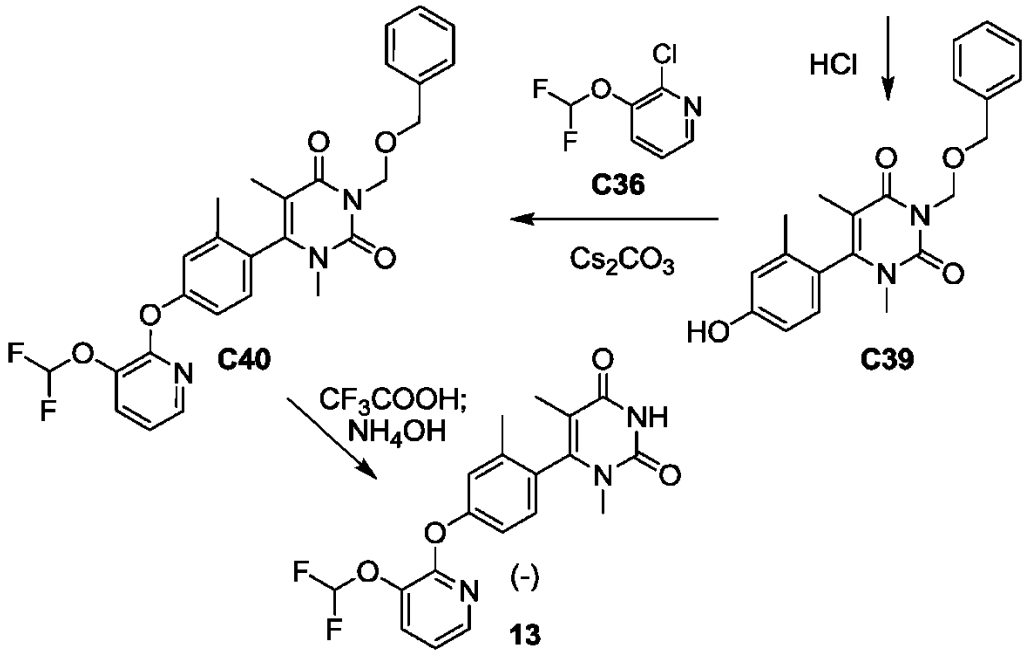
El compuesto **C35** se desprotegió utilizando el método descrito para la síntesis de C**29** en los Ejemplos 9 y 10. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0.05% ácido

trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 30% a 50% B). LCMS *m/z* 388.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J_{HF}=54.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.18 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.95 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 13

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





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

Esta reacción se llevó a cabo 3 veces. Una mezcla de carbonato de potasio (282 g, 2.04 moles) y N,*N*-dimetilformamida (750 mL) se calentó a 100°C y se trató lentamente, de una manera por goteo durante 1 hora, con una solución de 2-cloropiridin-3-ol (66.7 g, 515 mmoles) y cloro(difluoro)acetato de sodio (200 g, 1.31 moles) en *N,N*-dimetilformamida (750 mL). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora, entonces se enfrió a 25°C y se dividió entre agua (10 L) y

ter-butil metil éter (5 L). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 2.5 L), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (6 x 2.5 L), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. Los productos sin purificar combinados de las tres reacciones se purificaron mediante destilación a presión reducida (30–40°C, 1–5 mm Hg) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 192 g, 1.07 moles, 69%. LCMS *m/z* 180.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26–8.30 (m, 1H), 7.60 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.28 (br dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J_{HF}=72.5 Hz, 1H).

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

Se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6.00 mL, 40.2 mmoles) a una suspensión de C**2** (8.00 g, 36.5 mmoles) y bencil clorometil éter (95%, 5.86 mL, 40.2 mmoles) en acetonitrilo (100 mL). Después de 90 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua, y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron de modo

secuencial con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 25% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10.1 g, 29.8 mmoles, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

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

A una mezcla de C**37** (10.5 g, 31.0 mmoles), ácido [4-(metoximetoxi)-2-metilfenil]borónico (7.58 g, 38.7 mmoles) y carbonato de potasio (13 g, 94 mmoles) en 1,4-dioxano (170 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]-dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (1.3 g, 1.6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento:

10.5 g, 25.6 mmoles, 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25–7.46 (m, 5H), 6.93–7.02 (m, 3H), 5.60 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=9.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H).

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

A una solución de C**38** (9.0 g, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) se agregó ácido clorhídrico acuoso (8 M, 70 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con acetato de etilo (5 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 6.3 g, 17 mmoles, 77%. LCMS *m/z* 389.0 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.25–7.37 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.78–6.84 (m, 2H), 5.61 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=9.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

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

Una suspensión de C**39** (10 g, 27 mmoles), **C36** (5.88 g, 32.7 mmoles), y carbonato de cesio (99%, 13.5 g, 41.0 mmoles) en dimetilsulfóxido (200 mL) se calentó a 80°C durante 18 horas. El compuesto **C36** (2.9 g, 16 mmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas, después a 80°C durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 300 mL), se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 50% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un aceite amarillo claro viscoso. Rendimiento: 10.8 g, 21.2 mmoles, 78%. LCMS *m/z* 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 2H), 7.30–7.36 (m, 2H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.11–7.16 (m,

2H), 7.10 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 5.61 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, Δv_{AB}=9.2 Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

*Etapa 6. Síntesis de (–)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**13**).*

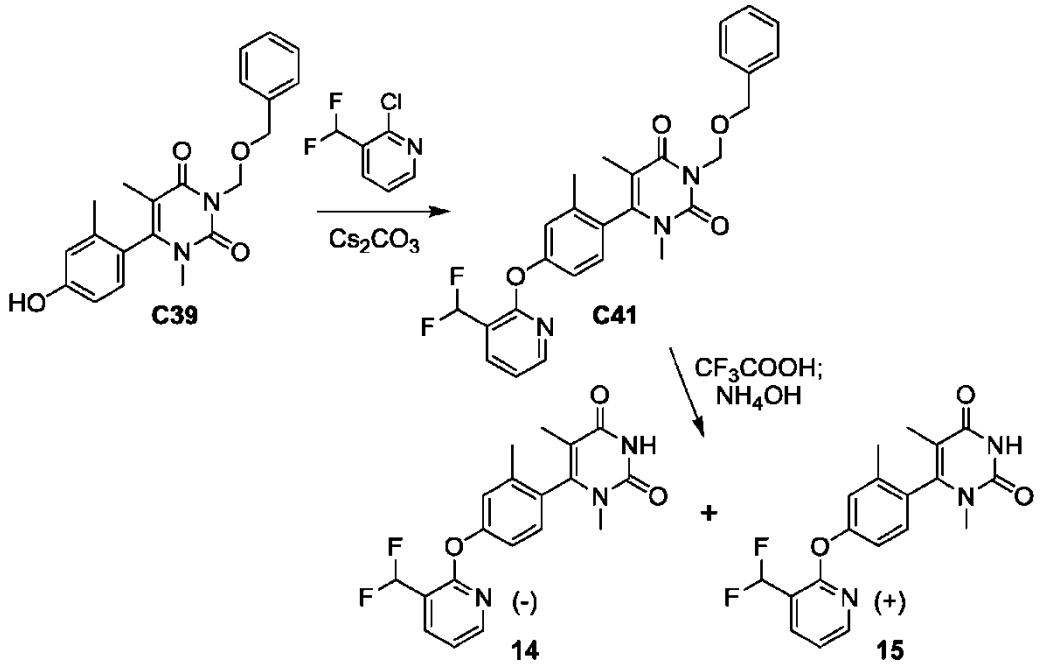
Una mezcla de C**40** (10.8 g, 21.2 mmoles) y ácido trifluoroacético (110 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se trató con diclorometano y se concentró nuevamente, luego se trató con tetrahidrofurano, se concentró bajo presión reducida, y se secó bajo alto vacío. El residuo se diluyó con tetrahidrofurano (50 mL), se enfrió en un baño helado, y se trató con hidróxido de amonio concentrado (50 mL). El matraz se retiró del baño helado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos; después de retirar el solvente *in vacuo*, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo una mezcla racémica de **13** y su atropenantiómero. Esta se combinó con material obtenido de una reacción similar llevada a cabo en **C40** (15.3 g, 30.0

mmoles), y se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 3:2). El primer atropenantiómero de elución, que mostró una rotación negativa (–), se asignó como atropenantiómero **13**. Rendimiento: 4.8 g, 12 mmoles, 23%. Este material se disolvió en acetato de etilo caliente (200 mL) y se trató lentamente con heptano (100 mL) mientras se mantuvo la mezcla a reflujo. Después de enfriar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La filtración proporcionó el producto como un sólido blanco polvoso. Rendimiento: 4.17 g, 10.7 mmoles, 89% a partir de la recristalización. LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.06 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J_{HF}=73.4 Hz, 1H), 7.12–7.31 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

Ejemplos 14 y 15

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

*dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**15**)*



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

El compuesto **C39** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina utilizando el método descrito para la síntesis de C**40** en el Ejemplo 13. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 17.3 g, 35.1 mmoles, 86%. LCMS *m/z* 494.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27–8.31 (m, 1H), 8.02–8.07 (m, 1H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.08–7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 5.62 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, Δv_{AB}=9.5 Hz, 2H), 4.80 (br

s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

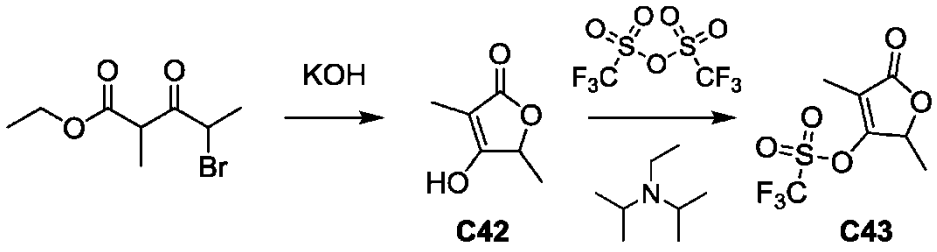
*Etapa 2. Síntesis de (–)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**14**) y (+)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**15**).*

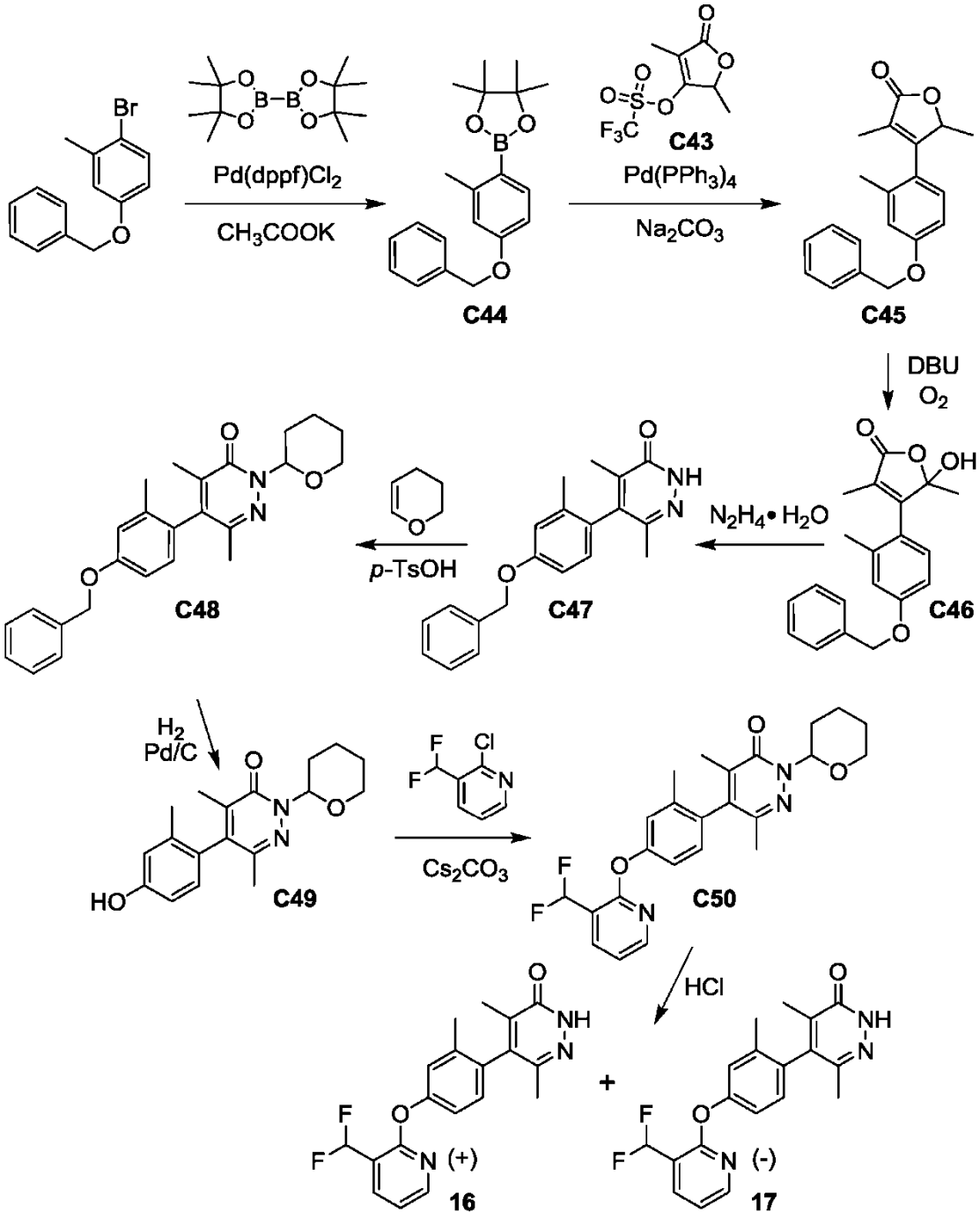
El compuesto **C41** se convirtió a una mezcla racémica de los productos utilizando el método descrito para la síntesis **13** en el Ejemplo 13. Este racemato se obtuvo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 12.1 g, 32.4 mmoles, 92%. Se separó en sus componentes atropenantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 55:45). El primer atropenantiómero de elución mostró una rotación negativa (–), y se designó como el Ejemplo **14** (5.15 g). Este material se disolvió en acetato de etilo caliente, se concentró a un volumen de 50 mL, y se le dejó cristalizar a temperatura ambiente; **14** se aisló como un sólido blanco, 3.35 g. El filtrado se concentró y se recristalizó de modo similar para proporcionar un sólido blanco (450 mg). Producción combinada de **14**: 3.8 g, 10 mmoles, 28%. El segundo atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido

blanquecino que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **15**. Rendimiento: 4.9 g, 13.1 mmoles, 37%. **14**: LCMS *m/z* 374.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (br s, 1H), 8.27–8.31 (m, 1H), 8.02–8.07 (m, 1H), 7.12–7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H). **15**: LCMS *m/z* 374.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 8.29 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13–7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Ejemplos 16 y 17

*(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-*metilfenil)*-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ono (**16**) y (-)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-*metilfenil)*-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ono (**17**)*




Br
Pd(dppf)Cl2
CH3COOK
C44
C43
Pd(PPh3)4
Na2CO3
C45
DBU
O2
OH
N2H4• H2O
C46
C47
p-TsOH
C48
H2
Pd/C
C49
F
Cl
Cs2CO3
C50
HCl
(+)
16
(-)
17

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

La metilación de 3-oxopentanoato de etilo de acuerdo con el método de D. Kalaitzakis et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2418-2426, proporcionó 2-metil-3-oxopentanoato de etilo; el tratamiento posterior con 1 equivalente de bromo en cloroformo proporcionó 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de etilo. Este material sin purificar (139 g, 586 mmoles) se agregó lentamente a una solución de hidróxido de potasio a 0°C (98.7 g, 1.76 moles) en agua (700 mL). La temperatura de reacción interna se elevó a 30°C durante la adición. La mezcla de reacción entonces se sometió a una agitación vigorosa durante 4 horas en un baño helado, hasta el punto en que se acidificó mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo tres veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de aceite

y sólido (81.3 g). Este material se suspendió en cloroformo (200 mL); los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron con cloroformo (2 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y se trataron con una mezcla 3:1 de heptano y dietiléter (300 mL). La mezcla se revolvió vigorosamente hasta que algo del aceite comenzó a solidificarse. Entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido oleoso (60.2 g). Después de la adición de una mezcla 3:1 de heptano y dietiléter (300 mL) y agitación vigorosa durante 10 minutos, la filtración proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 28.0 g, 219 mmoles, 37%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (br q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

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

Se agregó trifluorometansulfónico anhídrido (23.7 mL, 140 mmoles) en porciones a una solución de C**42** (15.0 g, 117 mmoles) y N,*N*-diisopropiletilamina (99%, 24.8 mL, 140 mmoles) en diclorometano (500 mL) a -20°C, a una tasa suficiente para mantener la temperatura de reacción interna

debajo de –10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a partir de –20°C a 0°C durante 5 horas. Entonces se hizo pasar a través de una conexión de gel de sílice, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró *in vacuo*. El residuo se suspendió en dietiléter y se filtró; el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizó la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 17% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 21.06 g, 80.94 mmoles, 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09–5.16 (m, 1H), 1.94–1.96 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

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

El éter bencílico de 4-bromo-3-metilfenilosa convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**33** en el Ejemplo 12. El producto se aisló como un gel amarillo. Rendimiento: 15 g, 46 mmoles, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30–7.46 (m, 5H), 6.76–6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-

metilfenil*]-3,5-dimetilfuran-2(5*H*)-ona (**C45**).*

El compuesto **C43** (5.0 g, 19 mmoles), **C44** (7.48 g, 23.1 mmoles), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2.22 g, 1.92 mmoles), y carbonato de sodio (4.07 g, 38.4 mmoles) se combinaron en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (5 mL), y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación utilizó la cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 10:1, después 5:1) produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 5.8 g, 19 mmoles, 100%. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.94 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.88 (br dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (qq, *J*=6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

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

Una solución de C**45** (5.4 g, 18 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (13.3 g, 87.4 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se enfrió a -60°C. Se burbujeó oxígeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos a -60°C; luego la

solución se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 5:1) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.5 g, 11 mmoles, 61%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7.33–7.49 (m, 5H), 6.92–6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

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

Una mezcla de C**46** (3.5 g, 11 mmoles) e hidrato de hidracina (85% en agua, 1.9 g, 32 mmoles) en *n*-butanol (60 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después del retiro de volátiles bajo presión reducida, el residuo se agitó con acetato de etilo (20 mL) durante 30 minutos, después de lo cual la filtración produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0 g, 6.2 mmoles, 56%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 7.33–7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88–6.94 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

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

Una mezcla de C**47** (17.8 g, 55.6 mmoles), 3,4-dihidro-2*H*-piran (233 g, 2.77 moles) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (2.1 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano (800 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Se agregó trietilamina (10 mL, 72 mmoles), y la mezcla se concentró *in vacuo.* La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido, que presume ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 20 g, 49 mmoles, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7.32–7.50 (m, 5H), 6.82–6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14–4.23 (m, 1H), 3.76–3.85 (m, 1H), 2.28–2.41 (m, 1H), 2.01 y 2.04 (2 s, 3H total), 1.97 y 1.98 (2 s, 3H total), 1.89 y 1.89 (2 s, 3H total).

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

*(**C49**).*

Se agregó paladio (10% en carbono, 1.16 g, 1.09 mmoles) a una solución de C**48** (1.47 g, 3.63 mmoles) en metanol (30 mL) y acetato de etilo (10 mL), y la mezcla se hidrogenó (50 psi) en un agitador Parr durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y la almohadilla de filtro se enjuagó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y se trituraron con heptano, proporcionando el producto como un sólido blanco, a juicio de ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 1.01 g, 3.21 mmoles, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 6.74–6.85 (m, 3H), 6.12–6.17 (m, 1H), 4.15–4.23 (m, 1H), 3.76–3.84 (m, 1H), 2.28–2.41 (m, 1H), 1.99 y 2.01 (2 s, 3H total), 1.97 y 1.98 (2 s, 3H total), 1.89 y 1.89 (2 s, 3H total).

*Etapa 9. Síntesis de 5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (**C50**).*

El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina utilizando el método descrito para la

síntesis de C**8** en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo como un sólido blanco, que presume ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 17.5 g, 39.6 mmoles, 82%. LCMS *m/z* 358.2 [(M – tetrahidropirano)+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31–8.35 (m, 1H), 8.11–8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{HF}=54.5 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.20–7.22 (m, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 5.92–5.98 (m, 1H), 3.94–4.01 (m, 1H), 3.57–3.65 (m, 1H), 2.13–2.26 (m, 1H), 2.02 y 2.03 (2 br s, 3H total), 1.93–2.0 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.61–1.74 (m, 2H), 1.48–1.58 (m, 2H).

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

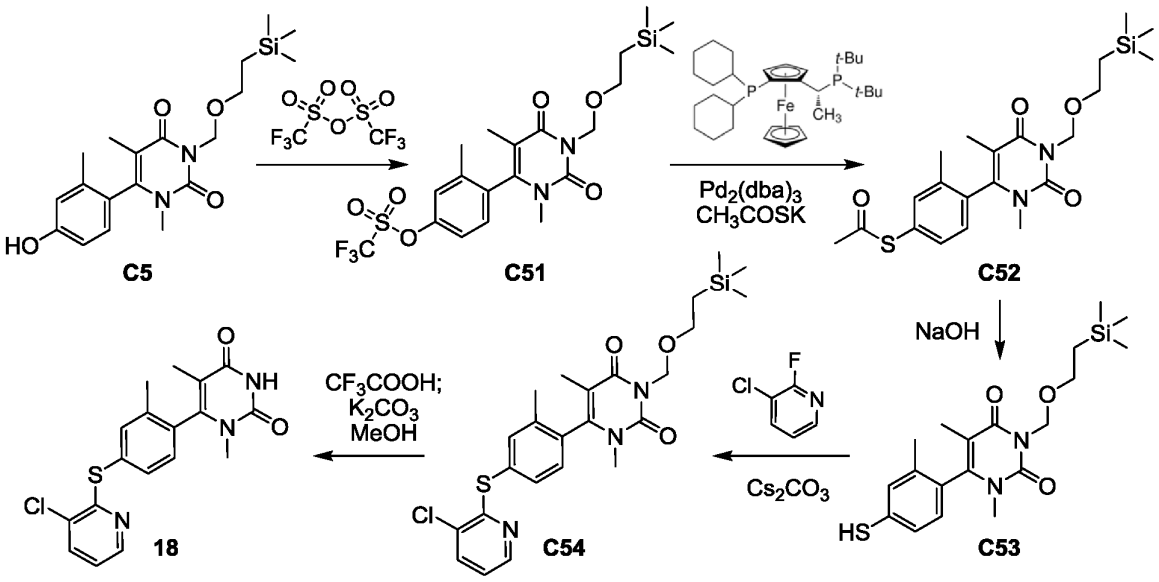
Se agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 198 mL, 792 mmoles) a una solución de C**50** (17.5 g, 39.6 mmoles) en diclorometano (200 mL) y 1,4-dioxano (200 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después que los solventes se retiraron *in vacuo*, el

residuo se suspendió en dietiléter (200 mL) y se trató lentamente con una solución acuosa media saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión se agitó vigorosamente durante 15 minutos, después se filtró; el sólido recolectado se lavó dos veces con agua y dos veces con dietiléter. Entonces el sólido se suspendió en etanol (200 mL), se concentró hasta secarse, se resuspendió en etanol (200 mL) y se concentró una vez más. El residuo de modo similar se trató con dietiléter y con heptano para proporcionar el producto racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 12.0 g, 33.6 mmoles, 85%. LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (br s, 1H), 8.32–8.36 (m, 1H), 8.10–8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{HF}=54.2 Hz, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.10–7.17 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). La separación del racemato en sus atropenantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 85:15). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido blanco que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **16**. Rendimiento: 5.22 g, 14.6 mmoles, 37%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido

blanco pero con una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **17**. Rendimiento: 5.31 g, 14.8 mmoles, 37%. **16**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23–8.27 (m, 1H), 8.08–8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). **17**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23–8.27 (m, 1H), 8.08–8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.5 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

Ejemplo 18

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



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

Se agregó lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (1.3 g, 4.6 mmoles) a una solución a 0°C de C**5** (600 mg, 1.6 mmoles) en piridina (15 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después que se ha retirado el solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 17% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 790 mg, 1.55 mmoles, 97%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27–7.33 (m, 2H), 7.21–7.25 (m, 1H), 5.50 (cuarteto AB, J_{AB}=9.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.1 Hz, 2H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.00–1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27

mg, 29 µmoles) y (*R*)-(-)-1-[(S_P)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*ter*-butilofosfina (ligando de Josiphos, 33 mg, 60 µmoles) a una solución de C**51** (305 mg, 0.600 mmoles) en tolueno desgasificado (7 mL), y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó tioacetato de potasio (274 mg, 2.40 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. Después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y la almohadilla se lavó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como una goma café. Rendimiento: 172 mg, 0.396 mmoles, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.44 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.48–5.53 (m, 2H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00–1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

Una solución de C**52** (300 mg, 0.69 mmoles) e

hidróxido de potasio (168 mg, 2.99 mmoles) en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (3 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la mezcla se concentró *in vacuo*. La cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 3:1) proporcionó el producto como un jarabe amarillo. Rendimiento: 170 mg, 0.433 mmoles, 63% producción.

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

El compuesto **C53** se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoropiridina utilizando el método descrito para la síntesis de C**8** en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg, 40 µmoles, 40%.

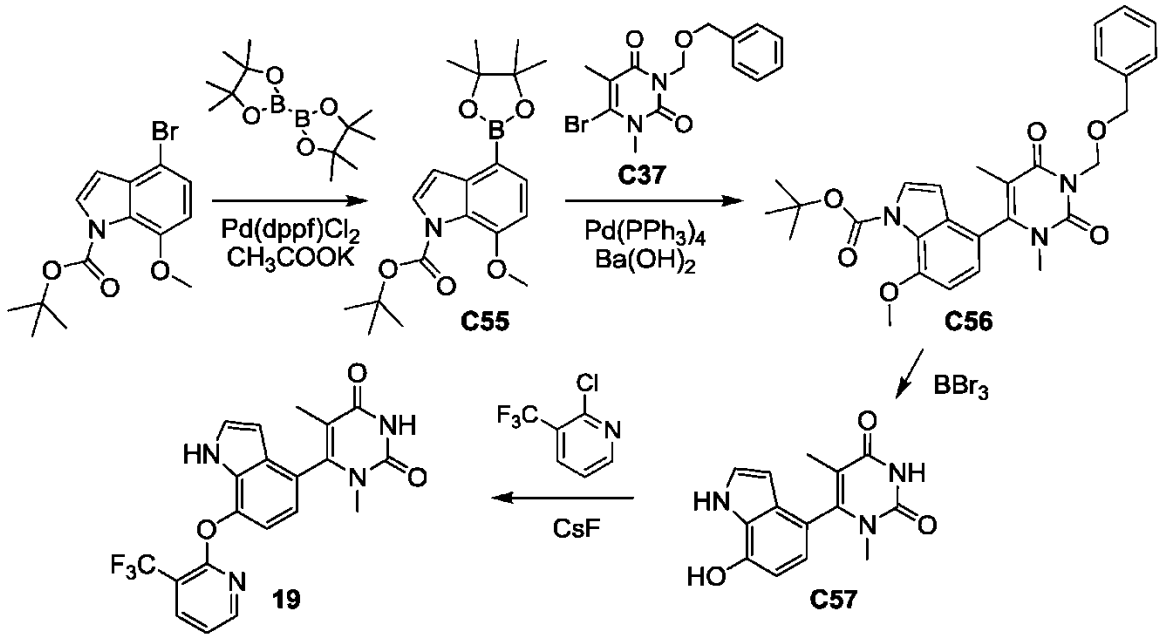
*Etapa 5. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**18**).*

Una solución de C**54** (20 mg, 40 µmoles) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en metanol (5 mL). Se agregó carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:2) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7.5 mg, 20 µmoles, 50%. LCMS *m/z* 374.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55–7.57 (m, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Ejemplo 19

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



*Etapa 1. Síntesis de 7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetra*metil-*1,3,2-dioxaborolan-2-*il)-*1*H-*indol-1-carboxilato de ter-butilo (**C55**).*

A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (que puede prepararse mediante la protección del *ter*-butoxicarbonilo del 4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol) (1.0 g, 3.1 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1.46 g, 5.75 mmoles), acetato de potasio (902 mg, 9.19 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de

diclorometano (498 mg, 0.610 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 120°C, luego se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 6% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 520 mg, 1.4 mmoles, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.37 (s, 12H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-{1-[(benciloxi)*metil]*-3,5-di*metil*-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetra*hidro*pirimidin-4-*il*}-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ter-butilo (**C56**).*

A una solución de C**55** (600 mg, 1.6 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó **C37** (600 mg, 1.8 mmoles), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (186 mg, 0.161 mmoles) e hidróxido de bario (830 mg, 4.8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60°C, luego se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 35% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el

producto como una goma amarilla. Rendimiento: 310 mg, 0.61 mmoles, 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.27–7.39 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 6.94 (cuarteto AB, J_{AB}=8.2 Hz, Δv_{AB}=35.2 Hz, 2H), 6.24 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.63 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=6.7 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

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

Se agregó por goteo tribromuro de boro (1.5 g, 6.0 mmoles) a una solución de C**56** (310 mg, 0.61 mmoles) a –78°C en diclorometano (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de metanol (10 mL) y bicarbonato de sodio (1 g), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 4% metanol in diclorometano) proporcionó el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 40 mg, 0.15 mmoles, 24%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.70 (cuarteto AB, J_{AB}=7.7 Hz, Δv_{AB}=41.9 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.00

(s, 3H), 1.61 (s, 3H).

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

Se agregaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0.733 mmoles) y fluoruro de cesio (12 mg, 79 µmoles) a una solución de C**57** (20 mg, 74 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100°C, luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: 10:1 diclorometano / metanol) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 9.2 mg, 22 µmoles, 30%. LCMS *m/z* 417.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20–8.27 (m, 2H), 7.34 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.28 (br dd, J=7, 5 Hz, 1H), 7.01 (cuarteto AB, J_{AB}=7.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.4 Hz, 2H), 6.35 (d, J=3.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

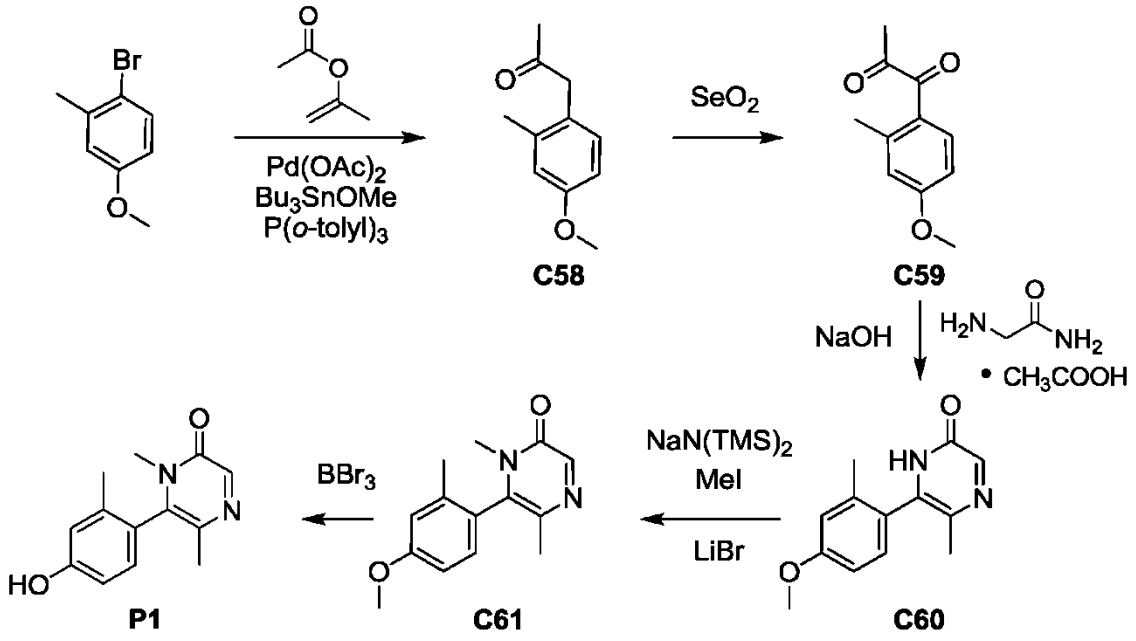
Preparaciones

Las Preparaciones P1 y P2 describen preparaciones de ciertos materiales de partida o intermediarios utilizados

para la preparación de los compuestos ejemplares de la invención.

Preparación P1

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



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

Este experimento se llevó a cabo cuatro veces. Se agitaron tributil(metoxi)estanano (400 g, 1.24 moles), 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (250 g, 1.24 moles), acetato de prop-1-en-2-ilo (187 g, 1.87 moles), acetato de paladio (II)(7.5 g, 33 mmoles) y tri-*o*-tolilfosfina (10 g, 33 mmoles) junto con tolueno (2 L) a 100°C durante 18 horas. Después se

enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de fluoruro de potasio acuoso (4 M, 400 mL) y se agitó durante 2 horas a 40°C. La mezcla resultante se diluyó con tolueno (500 mL) y se filtró a través de tierra de diatomeas; la almohadilla del filtro se lavó completamente con acetato de etilo (2 x 1.5 L). La fase orgánica a partir de los filtrados combinados se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Producción combinada: 602 g, 3.38 moles, 68%. LCMS *m/z* 179.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70–6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

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

El compuesto **C58** (6.00 g, 33.7 mmoles) y dióxido de selenio (7.47 g, 67.3 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (50 mL) y se calentaron a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas; el filtrado se concentró *in*

vacuo. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 10% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como un aceite amarillo brillante. Rendimiento: 2.55 g, 13.3 mmoles, 39%. LCMS *m/z* 193.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, mitad del cuarteto AB, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.78 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilopirazin-2(1H)-ona (**C60**).*

El compuesto **C59** (4.0 g, 21 mmoles) y acetato de glicinamida (2.79 g, 20.8 mmoles) se disolvieron en metanol (40 mL) y se enfriaron a -10°C. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa (12 N, 3.5 mL, 42 mmoles), y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua, y se agregó ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta que el pH fue aproximadamente de 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió con acetato de etilo / heptano 3:1, se agitó durante 5 minutos, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo) produjo el producto como un sólido marrón que contuvo 15% de un regioisómero no deseado; este material se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 2.0 g. LCMS *m/z* 231.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.82–6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona (**C61**)*

El compuesto **C60** (de la etapa previa, 1.9 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 mL). Se agregó bromuro de litio (0.86 g, 9.9 mmoles) y bis(trimetilsilil)amida de sodio (95%, 1.91 g, 9.89 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0.635 mL, 10.2 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se llevó a un pH aproximadamente de 7 por adición lenta por porciones de ácido clorhídrico acuoso 1 M.

La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 75% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite naranja viscoso. Rendimiento: 1.67 g, 6.84 mmoles, 33% durante dos etapas. LCMS *m/z* 245.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.85–6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H).

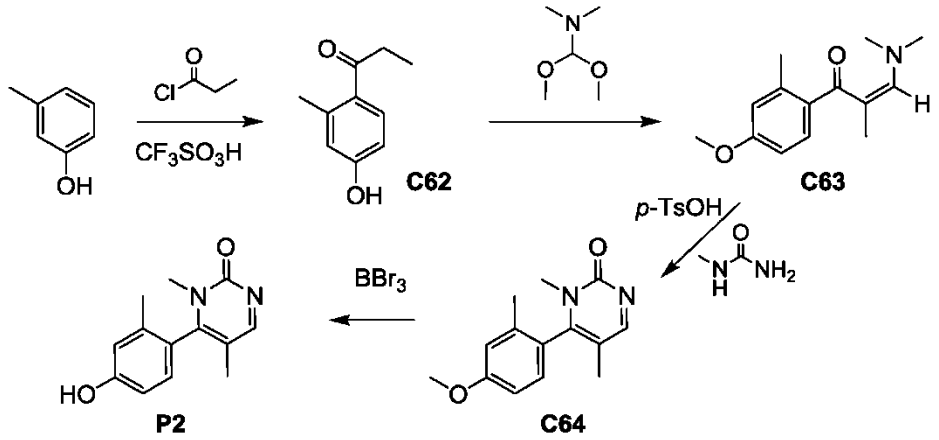
*Etapa 5. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona (**P1**).*

A una solución de C**61** (1.8 g, 7.4 mmoles) a –78°C en diclorometano (40 mL) se agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 22 mL, 22 mmoles). El baño de enfriamiento se retiró después de 30 minutos, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La reacción se enfrió a –78°C, y se agregó lentamente metanol (10 mL); la mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después que se removió el solvente *in vacuo*, se agregó (20 mL) metanol, y la mezcla

nuevamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL), la capa acuosa se llevó a un pH 7 mediante la adición por porciones de una solución de carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1.4 g, 6.0 mmoles, 81%. LCMS *m/z* 231.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.85 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Preparación P2

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



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

Se combinó 3-metilfenol (9.0 g, 83 mmoles) con ácido trifluorometansulfónico (90 mL), se enfrió a –10°C, y se trató de una manera por goteo con cloruro de propanoilo (7.7 g, 83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a –10°C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se vertió en agua helada (600 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 6.7 g, 41 mmoles, 49%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.64–6.69 (m, 2H), 2.92 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

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

Este experimento se llevó a cabo en cuatro lotes. Una mezcla de C**62** (1.0 g, 6.1 mmoles) y dimetilacetal de N,*N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 130°C durante 30 horas.

Las cuatro mezclas de reacción se combinaron y se concentraron hasta secarse, proporcionando el producto como un aceite oscuro. Este se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5.0 g, 21 mmoles, 86%.

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

Este experimento se llevó a cabo en dos lotes. Una mezcla de C**63** (de la etapa previa, 2.5 g, 11 mmoles), 1-metilurea (1.35 g, 18.2 mmoles) y ácido *p*-toluensulfónico (3.13 g, 18.2 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se calentó hasta reflujo durante 40 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno (100 mL), se trató con ácido *p*-toluensulfónico (3.13 g, 18.2 mmoles) y se calentó hasta reflujo durante otras 20 horas. Los dos productos sin purificar se combinaron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% de metanol en diclorometano) proporcionaron el producto como un sólido café. Rendimiento: 2.5 g, 10 mmoles, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (br d, mitad del cuarteto AB, *J*=9 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

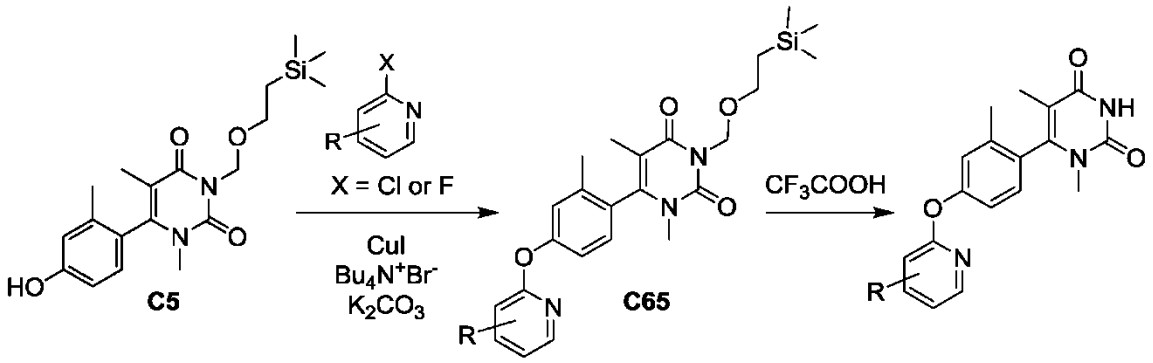
*Etapa 4. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona (**P2**).*

A una solución de C**64** (2.5 g, 10 mmoles) a −70°C en diclorometano (100 mL) se agregó tribromuro de boro (17.9 g, 71.4 mmoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó de −60°C a −70°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se enfrió a −60°C y se enfrió bruscamente con metanol. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se ajustó a un pH de 6 mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL) y con acetato de etilo (5 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1, 40 mL) y el sólido se recolectó por filtración para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.2 g, 9.5 mmoles, 95%. LCMS *m/z* 231.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88-6.91 (br s, 1H), 6.87 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Método A

El Método A describe un método específico para preparaciones de ciertos compuestos ejemplares de la invención.

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



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

Una solución de C**5** en *N,N*-dimetilformamida (0.33 M, 300 µL, 100 µmoles) se combinó en un frasco de reacción con la 2-cloropiridina o 2-fluoropiridina (100 µmoles) sustituida apropiadamente. Se agregaron carbonato de potasio (300 µmoles), yoduro de cobre (I) (10 µmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (20 µmoles) bajo nitrógeno, y el frasco se tapó y se agitó a 130°C durante 16 horas. El solvente se retiró utilizando un concentrador SpeedVac®, y el residuo se

dividió entre acetato de etilo (1 mL) y agua (1 mL); la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto sin purificar, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa.

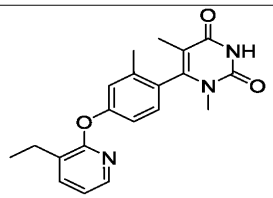
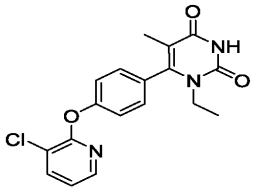
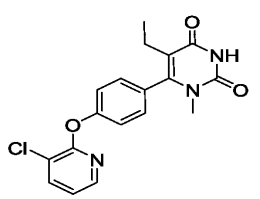
*Etapa 2. Síntesis de 1,5-di*metil-*6-[2-*metil-*4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]pirimidin-2,4(1*H,*3*H)-dionas.*

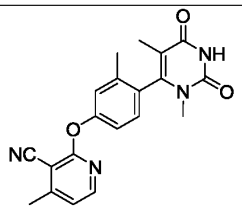
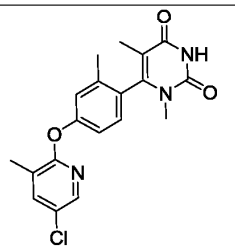
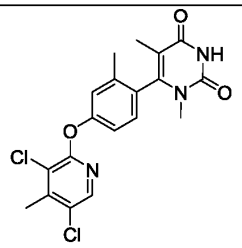
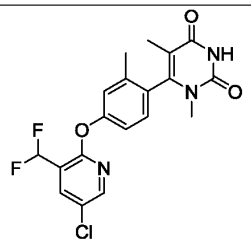
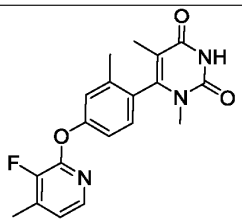
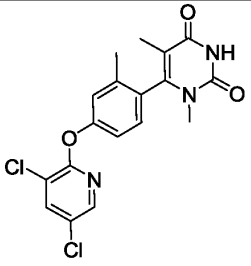
La 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**C65**) de la etapa previa se disolvió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (4:1, 1 mL), y el frasco de reacción se tapó y se agitó a 30°C durante 16 horas. Después de retirar el solvente, el producto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando uno de los siguientes sistemas: a) DIKMA Diamonsil (2) C18, 5 µm; Fase móvil A: agua que contuvo 0.225% de ácido fórmico; Fase móvil B: acetonitrilo que contuvo 0.225% de ácido fórmico; Gradiente: 35% a 70% B; b) Phenomenex Gemini C18, 8 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10;

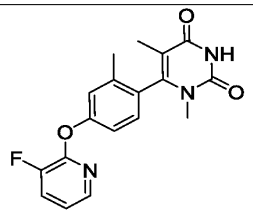
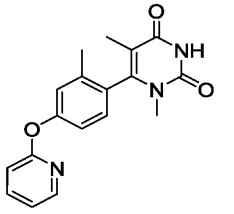
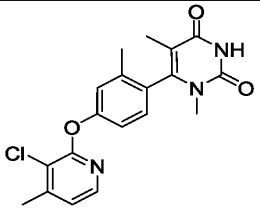
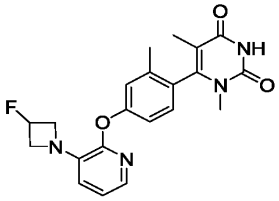
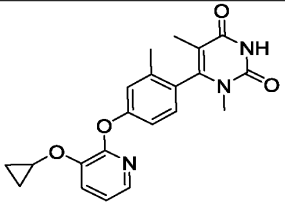
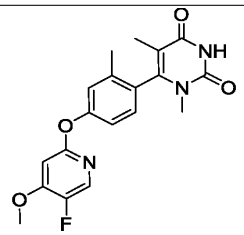
Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 35% a 75% B.

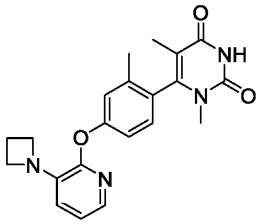
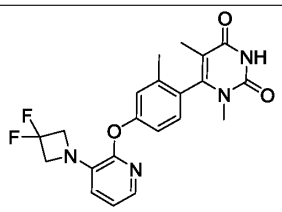
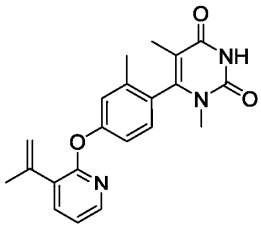
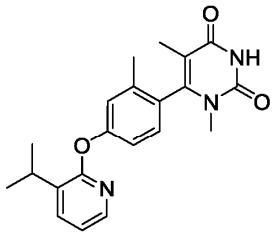
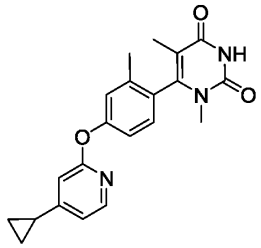
La Tabla 1 siguiente lista algunos compuestos ejemplares adicionales de la invención (Ejemplos 20–81) que se hicieron utilizando los métodos, intermediarios, y preparaciones descritas en la presente.

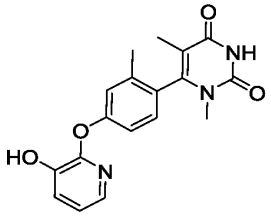
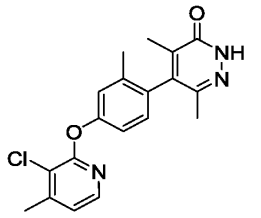
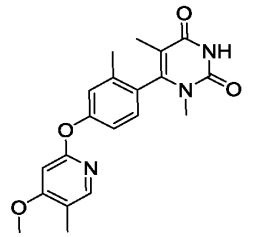
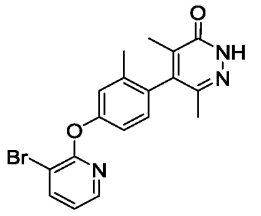
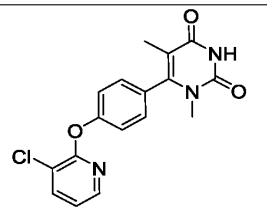
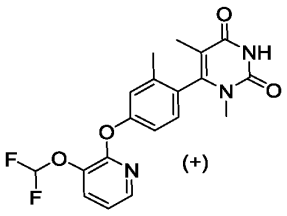
Tabla 1. Ejemplos 20 – 81 (que incluyen el Método de Síntesis y Datos Fisicomecánicos).

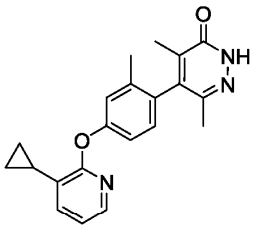
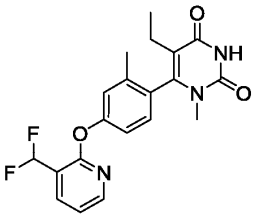
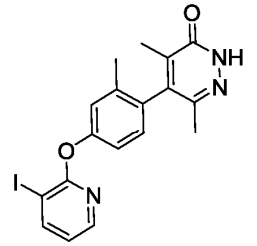
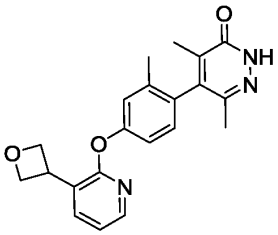
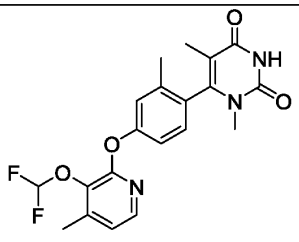
Número de Ejemplo	Estructura	Método de Síntesis: Número de Ejemplo; Fuente de Materiales de Partida no Comerciales	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (ppm); LCMS, ión observado m/z $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); LCMS m/z $[M+H]^+$ (a menos que se indique de otro modo)
20		Ej. 1 & 2; **C5**[1]	8.25 (br s, 1H), 8.06 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); 352.2
21		Ej. 5; **C11**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (AB cuarteto, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.9 Hz, 4H), 7.18 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); 358.0, 360.0
22		Ej. 6; **C18**[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); 357.9

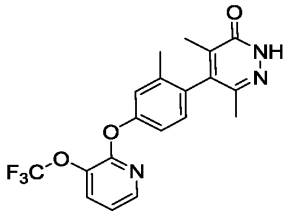
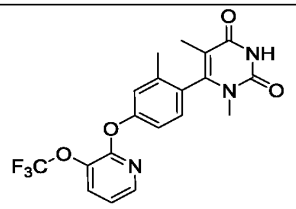
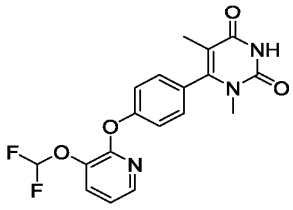
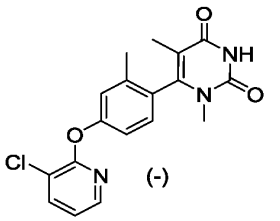
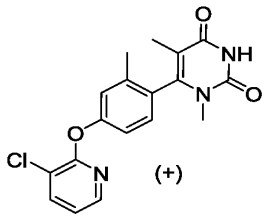
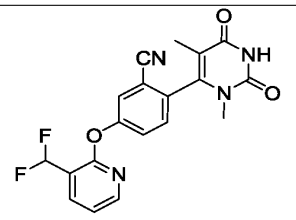
23		Método A	2.28 minutos[4]; 363
24		Método A	2.67 minutos[4]; 372
25		Método A	2.49 minutos[5]; 406
26		Método A	3.00 minutos[6]; 408
27		Método A	2.42 minutos[4]; 356
28		Método A	3.06 minutos[6]; 392

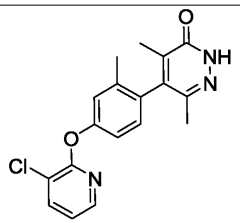
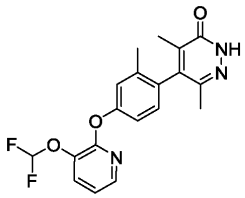
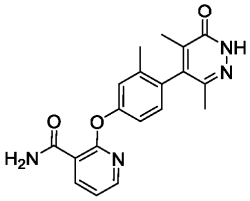
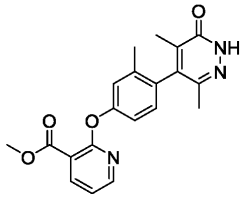
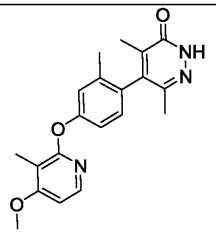
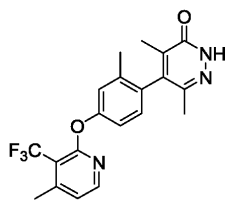
29		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.72 (br dd, *J*=9.3, 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 341.9
30		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.19 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 323.9
31		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.11 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); 372.1, 374.1
32		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.28-5.49 (m, J_{HF}=57.6 Hz, 1H), 4.33 (br ddd, *J*=19.4, 9.4, 5.8 Hz, 2H), 4.04 (br ddd, *J*=23.8, 9.3, 3.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 397.0
33		Ej. 1 & 2; **C5**[8]	8.12 (br s, 1H), 7.81 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.85-0.90 (m, 4H); 380.0
34		**C5**[9,10,11]	8.35 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 372.0

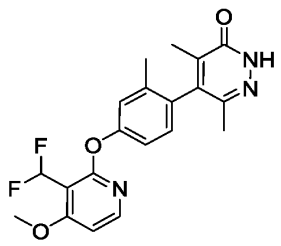
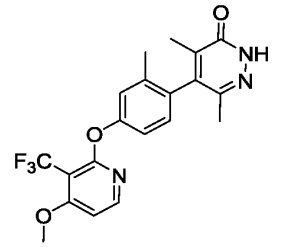
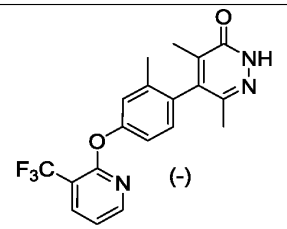
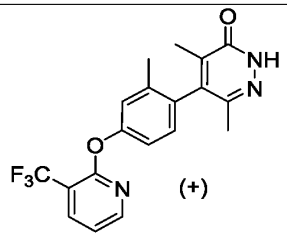
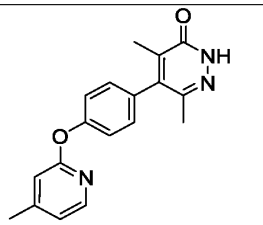
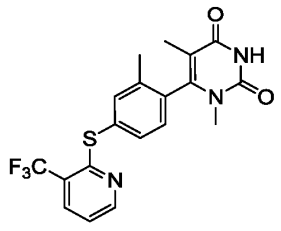
35		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.01 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 3.02 (br s, 3H), 2.34 (quinteto, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 379.1
36		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, *J*=4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 4.37 (t, *J*=12.0 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 415.0
37		**C5**[12,10,11]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.63 (s, 3H), 364.1
38		Ej. **37**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), picos característicos: δ 7.97 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=7.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); 366.0
39		Ej. 1 & 2; **C5**[14]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H); 364.0

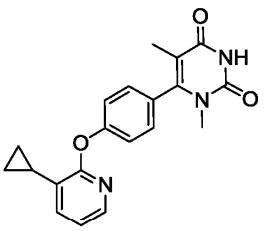
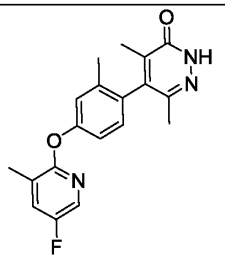
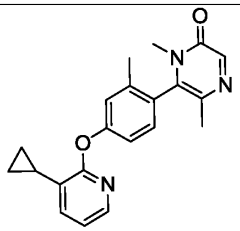
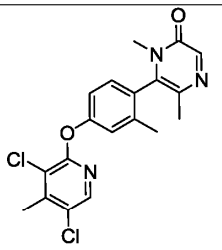
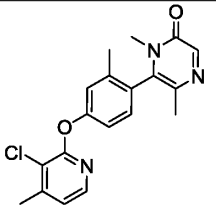
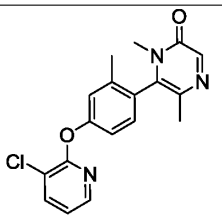
40		Ej. 9 & 10; **C27**[15]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.32 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.00 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); 340.1
41		Ej. 16 & 17; **C49**[16]	7.95 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dq, *J*=4.9, 0.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 356.2, 358.2
42		Ex 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 368.0
43		Ej. 16 & 17; **C49**	8.13 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 386.1, 388.0
44		Ej. 5; **C3**[17]	8.07 (dd, *J*=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=28.4 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 343.9
45		Ej. 5; **C27**, **C36**[18,19]	8.29 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H); 390.1

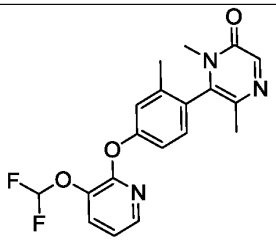
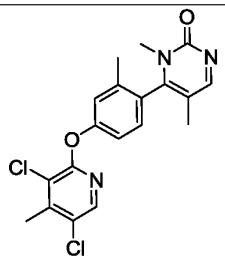
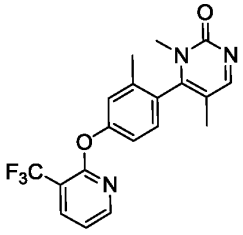
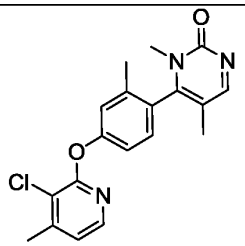
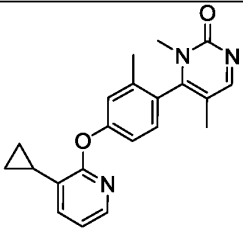
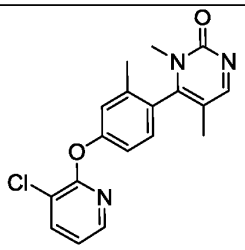
46		Ej. 16 & 17; **C49**[20]	10.15 (br s, 1H), 8.02 (dd, *J*=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.11 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H); 348.0
47		Ej. 12; **C17**, **C33**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.36 (m, 1H), 8.13 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.28 (t, J_{HF}=54 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.83-2.86 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); 388.1
48		Ej. 16 & 17; **C49**	10.43 (br s, 1H), 8.19 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.03 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 433.9
49		Ej. 16 & 17; **C49**[21]	10.64 (br s, 1H), 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7, 5 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=8.4, 5.9 Hz, 2H), 4.93 (dd, *J*=7.0, 6.3 Hz, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 364.0
50		Ej. 9 & 10; **C27**[22]	8.21 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.99 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J_{HF}=75.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 404.2

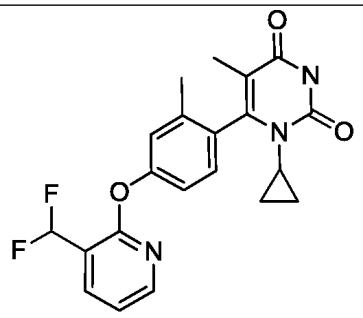
51		Ej. 16 & 17; **C49**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (br dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 392.1
52		Ej. 9 & 10; **C27**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.15 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 408.1
53		Ej. 9 & 10; **C36**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H) 7.76 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.36 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=23.2 Hz, 4H), 7.22 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 376.0
54		Ej. 9 & 10; **C27**[23]	11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
55		Ej. 9 & 10; **C27**[23]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
56		Ej. 9 & 10; **C26**[24]	2.56 minutos [25]; 385.1

57		Ej. 16 & 17; **C49**	10.88 (br s, 1H), 8.09 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 342.2
58		Ej. 16 & 17; **C49**, **C36**	10.32 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J_{HF}=73.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); 374.2
59		Ej. 16 & 17; **C49**[26]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (dd, *J*=7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 351.1
60		Ej. 16 & 17[27]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.08 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 366.1
61		Ej. 1 & 2; **C49**[28,29]	10.17 (br s, 1H), 8.02 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.65 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); 352.0
62		Ej. 16 & 17; **C49**[30]	10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.05 (cuarteto AB, el doblete de campo inferior se Amplía, J_{AB}=8.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=23.3 Hz, 2H), 6.95 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.56-2.61 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 390.3

63		Ej. 16 & 17; **C49**[31]	10.3 (v br s, 1H), 8.17 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J_{HF}=53.7 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.09 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 388.2
64		Ej. 1 & 2; **C49**[32,33]	8.19 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8, 2 Hz, 1H), 7.01 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); 406.2
65		Ej. 1 & 2; **C49**[34,35]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
66		Ej. 1 & 2; **C49**[34,35]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
67		Ej. 16 & 17	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 308.1
68		Ej. 18; **C53**	8.50 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.21 (br dd, *J*=8, 5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 408.1

69		Ej. 13; **C37**, **C6**[37,38]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (dd, *J*=4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=7.6, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.30 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=44.0 Hz, 4H), 7.12 (ddd, *J*=7.5, 4.9, 0.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 350.2
70		Ej. 1 & 2; **C49**[39,40]	2.80 minutos[25]; 340.3
71		Ej. 1 & 2; **P1**, **C6**[41]	3.13 minutos[6]; 348
72		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.34 minutos[42]; 390
73		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.17 minutos[6]; 356
74		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.03 minutos[6]; 342

75		Ej. 1 & 2; **P1**, **C36**[41]	2.97 minutos[6]; 374
76		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	3.06 minutos[42]; 390
77		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.95 minutos[6]; 376
78		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.96 minutos[6]; 356
79		Ej. 1 & 2; **P2**, **C6**[41]	2.91 minutos[6]; 348
80		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.81 minutos[6]; 342

81		Ej. 12; **C33**[43]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31(d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (br dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.4-0.6 (m, 4H).

1. En este caso, la reacción se llevó a cabo con la cloropiridina utilizando tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y *ter*-butóxido de potasio en tolueno a temperatura elevada.

2. El compuesto **C11** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la síntesis de C**12** en el Ejemplo 5, para proporcionar 1-etil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

3. El compuesto **C18** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la síntesis de C**19** en el Ejemplo 6, para proporcionar 5-etil-6-(4-hidroxifenil)-1-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

4. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0.05% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0.5 minutos, 5% de B; 0.5 a 3.4 minutos, lineal de 5% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

5. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.01875% en acetonitrilo. Gradiente: 0 3 0.5 minutos, 25% de B; 0.5 a 3.5 minutos, lineal de 25% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

6. Idéntico para el pie de nota 5, excepto que el gradiente utilizado fue: 0 a 0.6 minutos, lineal de 1% a 5% de B; 0.6 a 4.0 minutos, lineal de 5% a 100% de B.

7. La 2-cloropiridina requisito se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-yodopiridina con una sal de la azetidina apropiada, utilizando acetato de paladio(II), 1,1'-binaftalen-2,2'-diilobis(difenilfosfano) (BINAP) y carbonato de cesio en tolueno a temperatura elevada.

8. La reacción de 2-cloropiridin-3-ol con bromociclopropano, en la presencia de carbonato de cesio en *N,N*-dimetilacetamida a 150°C, proporcionó 2-cloro-3-

(ciclopropiloxi)piridina.

9. La reacción de 2-cloro-5-fluoropiridin-4-ol con yodometano y carbonato de plata proporcionó 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina.

10. La reacción entre fenol **C5** y la cloropiridina se efectuó mediante la reacción con yoduro de cobre (I) y carbonato de cesio en piridina a 120°C.

11. La desprotección se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 5.

12. La reacción of 2-cloropiridin-3-carboxilato de etilo con yoduro de metilmagnesio produjo 2-(2-cloropiridin-3-il)propan-2-ol.

13. Se efectuó la reducción de la olefina mediante hidrogenación utilizando paladio en carbono y *N,N*-diisopropiletilamina en metanol.

14. En este caso, la reacción con la cloropiridina se llevó a cabo utilizando 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) en lugar de di-*ter*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenilo-2-il]fosfano.

15. La 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona se convirtió a 2-cloro-3-(1,1-difluoroetoxi)piridina utilizando el método de D. B. Horne et al., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5452-5455.

Después de la desprotección, se escindió también el grupo difluoroetoxi.

16. En este caso, se utilizó fluoruro de cesio en lugar de carbonato de cesio en la reacción de cloropiridina con fenol **C49**.

17. El compuesto **C3** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la preparación de C**4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil}pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

18. En este caso, se llevó a cabo la desprotección en ácido trifluoroacético a 100°C.

19. El producto racémico se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Gradiente: etanol en heptano). Este Ejemplo fue el primer atropenantiómero de elución, y mostró una rotación positiva (+).

20. El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-yodopiridina para proporcionar 5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona; posterior a la reacción de Suzuki con

ácido ciclopropilborónico para producir 5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona. En este caso, la desprotección se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en lugar de ácido clorhídrico.

21. El 2-cloro-3-(oxetan-3-il)piridina requisito se preparó a partir de ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico utilizando el método reportado por M. A. J. Duncton et al., *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3259-3262.

22. Se preparó 2-cloro-3-(difluorometoxi)-4-metilpiridina a partir de 2-cloro-4-metilpiridin-3-ol utilizando las condiciones reportadas por L. F. Frey et al., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6363-6373.

23. El producto racémico se separó en sus atropenantiómeros componentes utilizando una separación quiral. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; Fase móvil A: Heptano; Fase móvil B: Etanol; Gradiente: 5.0% a 95% de B, lineal durante 12 minutos; Índice de flujo: 28 mL/minuto. El primer atropenantiómero de elución, el cual mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo 55; la segunda ona de elución, la cual proporcionó una rotación negativa (-), se

designó como el Ejemplo 54.

24. El 2-[1-(3,4-dimetoxibencil)-3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-5-hidroxibenzonitrilo requisito se preparó mediante la reacción de C**26** con 5-hidroxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, mediado por cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) y fosfato de potasio.

25. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.05% en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5.0% a 95% de B, lineal durante 4.0 minutos; Índice de flujo: 2 mL/minuto.

26. La reacción de C**49** con metilo 2-cloropiridina-3-carboxilato proporcionó 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo; el grupo éster se convirtió a una amida mediante la sujeción al hidróxido de amonio en metanol a temperatura elevada, para proporcionar 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxamida.

27. Se desprotegió 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo (véase nota al pie 26) para proporcionar este Ejemplo.

28. Se convirtió 2,4-dicloro-3-metilpiridina a 2-cloro-4-metoxi-3-metilpiridina mediante la reacción con hidruro de sodio / metanol.

29. En este caso, la desprotección se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.

30. El 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina requisito se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-yodo-4-metilpiridina con difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo y yoduro de cobre(I) en *N,N*-dimetilformamida a 90°C.

31. La reacción de 2-cloro-4-metoxipiridin-3-carbaldehído con trifluoruro de (dietilamino)azufre proporcionó 2-cloro-3-(difluorometil)-4-metoxipiridina.

32. la reacción de 2,4-dicloro-3-yodopiridina con metóxido de sodio en metanol produjo 2-cloro-3-yodo-4-metoxipiridina; este material se convirtió a 2-cloro-4-metoxi-3-(trifluorometil)piridina como se describe en el pie de nota 30.

33. La desprotección final se llevó a cabo utilizando ácido clorhídrico en metanol, a temperatura ambiente.

34. la desprotección se llevó a cabo utilizando el método descrito en los Ejemplos 16 y 17.

35. La separación de atropenantiómeros se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono / metanol). El primer atropenantiómero de elución mostró una rotación positiva (+), y se designó como el Ejemplo 66. El segundo atropenantiómero de elución desplegó una rotación negativa (-), y se designó como el Ejemplo 65.

36. En este caso, se obtuvo la espectrometría de masa en el racemato, antes de la separación de los atropenantiómeros.

37. El compuesto **C37** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, utilizando el método descrito para la preparación de C**4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

38. Las condiciones para la reacción del fenol con

la cloropiridina fueron similares a aquellas utilizadas para la síntesis de C**7** en los Ejemplos 1 y 2.

39. Después del acoplamiento de reacción, la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*; este material se desprotegió con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

40. La purificación se efectuó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 30% a 50% de B.

41. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando un gradiente apropiado en uno de los siguientes sistemas: a) Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; b) Columna: Phenomenex Gemini, 10 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; c) Columna: Phenomenex Gemini, 8 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0.225% en agua; Fase móvil B:

acetonitrilo; d) Columna: YMS C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

42. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético 0.01875% en acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0.5 minutos, 10% de B; 0.5 a 4.0 minutos, lineal a partir de 10% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

43. El compuesto **C33** se hizo reaccionar con 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, utilizando el método descrito para el Ejemplo **12**, para producir el Ejemplo **81**. El intermediario, 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, se preparó a partir de 1-ciclopropilurea comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos para la preparación de C**10** y **C34**.

Ejemplo AA: Ensayo y Datos de Unión al receptor D1 en Humano

La afinidad de los compuestos descritos en la presente se determinó por ensayos de unión por competencia similares a aquellos descritos en Ryman-Rasmussen et al.,

"Differential activation of adenilate ciclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 **(2005)**. Este ensayo de unión al radioligando utilizó [^{3}H]-SCH23390, un ligando D1 radioetiquetado, para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el radioligando cuando se une a un receptor D1.

Los ensayos de unión a D1 se realizaron utilizando la sobreexpresión de líneas celulares LTK de humano. Para determinar los parámetros de ensayo básicos, se determinaron las concentraciones de ligando a partir de los estudios de saturación de unión donde la K_d para [^{3}H]-SCH23390 se encontró para ser de 1.3 nM. A partir de los estudios de curva de concentración en tejidos, la cantidad óptima de tejido se determinó para ser de 1.75 mg/mL por placa de 96 pozos utilizando 0.5 nM de [^{3}H]-SCH23390. Este ligando y las concentraciones de tejido se utilizaron en estudios de curso de tiempo para determinar la linealidad y condiciones de equilibrio para la unión. La unión se encontró en equilibrio con la cantidad especificada de tejido en 30 minutos a 37°C. A partir de estos parámetros, los valores K_i se determinaron al homogenizar la cantidad especificada de tejido para cada

especie en Tris 50 mM (pH 7.4 a 4 °C) que contuvo $MgCl_2$ 2.0 mM utilizando un Politron y hecho girar en una centrífuga a 40,000 x g durante 10 minutos. El gránulo se resuspendió en un regulador de ensayo [Tris 50 mM (pH 7.4 a temperatura ambiente) que contuvo $MgSO_4$ 4 mM y EDTA 0.5 mM]. Las incubaciones se iniciaron por la adición de 200 µL de tejido en las placas de 96 pozos que contuvieron los fármacos de prueba (2.5 µL) y [^{3}H]-SCH23390 0.5 nM (50 µL) en un volumen final de 250 µL. La unión no específica se determinó por la unión del radioligando en la presencia de una concentración saturada de (+)-Butaclamol (10 µM), un antagonista de D1. Después de un período de incubación a 30 minutos a 37°C, las muestras del ensayo se filtraron rápidamente a través de placas de filtro Unifilter-96 GF/B recubiertas con PEI y se enjuagaron con Regulador Tris 50 mM (pH 7.4 at 4 °C). Los niveles de enlace de membrana [^{3}H]-SCH23390 se determinaron por conteo de centelleo líquido de las placas de filtro en Ecolume. El valor IC_{50} (concentración en la cual ocurre el 50% de inhibición de la unión específica) se calculó por regresión lineal de los datos de concentración-respuesta en Microsoft Excel. Los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff:

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

donde [L] = concentración del radioligando libre y K_d = constante de disociación del radioligando para el receptor D1 (1.3 nM para [^{3}H]-SCH23390).

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

El Ensayo HTRF (Fluorescencia Homogénea Resuelta en Tiempo) del cAMP (Adenosin Monofosfato Cíclico) de D1 utilizado y descrito en la presente es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP natural producido por las células y el cAMP etiquetado con XL-665. Este ensayo se utilizó para determinar la capacidad del compuesto e prueba para agonizar (el cual incluye agonizar parcialmente) D1. Un Criptato etiquetado con el Mab anti-cAMP visualiza el trazador. La señal máxima se logra si las muestras no contienen cAMP libre debido a la proximidad de las entidades donadora (Eu-criptato) y aceptora (XL665). Por lo tanto, la señal es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en la muestra. Una medición resuelta en tiempo y radiométrica (em 665 nm/em 620 nm) minimiza la interferencia con el medio. Los

ensayos HTRF de cAMP se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, de Cisbio Bioassays, IBA group.

Materiales y Métodos

Materiales: El kit Dynamic para cAMP se obtuvo de Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Multidrop Combi (Thermor Scientific) se utilizó para adición de ensayos. Se utilizó un lector EnVision (PerkinElmer) para leer la HTRF.

Cultivo Celular: Una línea celular estable HEK293T/hD1#1 se construyó internamente (Pfizer Ann Arbor). Las células se cultivaron como células adherentes en matraces NuncT$_{500}$ en DMEM de alta glucosa (Invitrogen 11995-065), suero fetal bovino al 10% dializado (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) y 500 µg/mL de Genenticina (Invitrogen 10131-035) a 37°C y CO_2 al 5%. A las 72 ó 96 horas después del crecimiento, las células se enjuagaron con DPBS, y se agregó Tripsina-EDTA al 0.25% para desacoplar las células. Entonces se agregó el medio y las células se centrifugaron y se retiró el medio. Los gránulos celulares se resuspendieron en un Medio de Congelación de Cultivo Celular (Invitrogen 12648-056) a una densidad de 4e7 células/mL. Se

hicieron alícuotas de un mL de las células en Crio-frascos y se congelaron a -80°C para un uso futuro en el ensayo HTRF de D1.

Procedimiento del ensayo HTRF para cAMP en D1: Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se resuspendieron en 50 mL de medio caliente y se les dejó agitar durante 5 min antes de la centrifugación (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se retiró y el gránulo celular se resuspendió en PBS/IBMX 0.5 µM generando 2e5 células/mL. Utilizando un Multidrop Combi, 5 µL de células/pozo se agregaron a la placa de ensayo (Greiner 784085), que ya contenía 5 µL del compuesto de prueba. Los controles del compuesto [dopamina (final) 5 µM y DMSO (final) al 0.5%] también se incluyeron en cada placa para el análisis de datos. Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Las soluciones de trabajo de cAMP-D2 y anti-cAMP-criptato se prepararon de acuerdo con las instrucciones de Cisbio. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 µL de la solución de trabajo cAMP-D2 a la placa de ensayo que contuvo el compuesto de prueba y las células. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 µL de las

soluciones de trabajo anti-cAMP-criptato para evaluar la placa que contuvo el compuesto de prueba, las células y cAMP-D2. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa de ensayo se leyó en un lector de placa EnVision utilizando los ajustes recomendados por Cisbio. Una curva estándar de cAMP se generó utilizando una solución madre de cAMP proporcionada en el kit de Cisbio.

Análisis de Datos: Se hizo el análisis de datos utilizando un software de computadora. El por ciento de efectos se calculó a partir de los controles del compuesto. El índice EC_{50} se determinó utilizando los datos de relación al azar del lector EnVision. La curva estándar de cAMP se utilizó en un programa de análisis para determinar las concentraciones de cAMP a partir de datos de relación al azar. La EC_{50} de cAMP se determinó utilizando los datos de cAMP calculados.

Tabla 2. Datos Biológicos y Nombre del Compuesto para los Ejemplos 1 – 81.

Número de ejemplo	Receptor de Unión D1 de Humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 – 5 determinaciones (a menos que se indique de otro modo)	Nombre del Compuesto
1	15.3	(+)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
2	3.11	(–)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
3	40.6[a]	(–)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
4	118[a]	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
5	58.0[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
6	33.1[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
7	8.54	(–)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
8	21.0	(+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

9	120[a]	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
10	82.3[a]	(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
11	10.9[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
12	55.1	6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
13	6.91	(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
14	17.5	(-)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
15	54.7	(+)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
16	44.3	(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
17	59.1	(-)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
18	35.7	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
19	12.9[a]	1,5-dimetil-6-(7-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
20	52.7	6-{4-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
21	314.2[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
22	82.7[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

23	45.9[a]	2-[4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-3-metilfenoxi]-4-metilpiridin-3-carbonitrilo
24	92.1[a]	6-{4-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
25	38.5[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
26	117[a]	6-(4-{[5-cloro-3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
27	36.2[a]	6-{4-[(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
28	88.9[a]	6-{4-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
29	489	6-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
30	156[a]	1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
31	3.61	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
32	650[a]	6-(4-{[3-(3-fluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
33	224[a]	6-(4-{[3-(ciclopropiloxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
34	120[a]	6-{4-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
35	246[a]	6-(4-{[3-(azetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

36	826[a]	6-(4-{[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
37	8.42[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
38	31.1[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(propan-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
39	15.0[a]	6-{4-[(4-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
40	82.7[a]	6-{4-[(3-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
41	5.41[a]	5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
42	187[a]	6-{4-[(4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
43	9.65	5-{4-[(3-bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
44	87.3[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
45	18.6	(+)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
46	7.66[a]	5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
47	82.3	6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
48	0.571	5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona

49	288	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(oxetan-3-il)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
50	10.1	6-(4-{[3-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
51	94.9	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
52	63.1[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
53	109[a]	6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
54	9.33	(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
55	24.2	(+)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
56	428[a]	5-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)benzonitrilo
57	30.5[a]	5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
58	86.2	5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
59	1220[a]	sal de clorhidrato de 2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]piridin-3-carboxamida
60	767[a]	2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]piridin-3-carboxilato de metilo
61	23.8	5-{4-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona

62	12.1	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
63	13.4	5-(4-{[3-(difluorometil)-4-metoxipiridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
64	4.17	5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
65	34.4	(-)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
66	26.9	(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
67	345[a]	4,6-dimetil-5-{4-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}piridazin-3(2*H*)-ona
68	16.9	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfanil}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
69	38.3	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
70	138[a]	5-{4-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
71	216[a]	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
72	227[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
73	43.4[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
74	381[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona

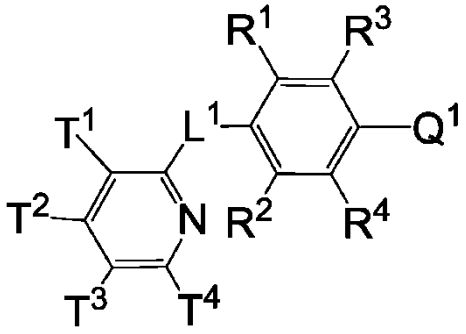
75	87.0[a]	6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
76	354[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
77	337[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2(1*H*)-ona
78	32.3[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
79	109[a]	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
80	349[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
81	58[a]	1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

a. El valor representa una determinación simple.

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente, serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Cada referencia (que incluye todas las patentes, solicitudes de patente, artículos de revistas, libros, y cualesquier otras publicaciones) citadas en la presente solicitud, se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, $–SF_5$, –OH, $–N(R^a)(R^b)$, $–C(=O)–N(R^a)(R^b)$, $–C(=O)–OR^c$, $–C(=O)–R^d$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, –S–(alquilo de C_{1-6}), cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, –S–(alquilo de C_{1-6}), y alcoxi de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $–N(R^a)(R^b)$, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de

C_{1-4}, y –S–(alquilo de C_{1-4}); y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7} , heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de T^1, T^2, y T^3 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, oxo, –N(R^a)(R^b), –C(=O)OH, –C(=O)–alquilo de C_{1-4}, –C(=O)–O–alquilo de C_{1-4}, –C(=O)–N(R^a)(R^b), alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y –S–(alquilo de C_{1-4});

L^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S, NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(–alquilo de C_{1-2}– cicloalquilo de C_{3-4}), y N(cicloalquilo de C_{3-6});

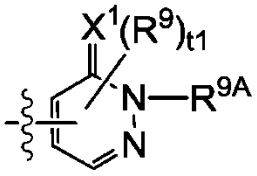
cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, y ciclopropilmetilo;

o R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, oxo, $–NH_2$, –NH(alquilo de C_{1-4}), –N(alquilo de $C_{1-4})_2$,

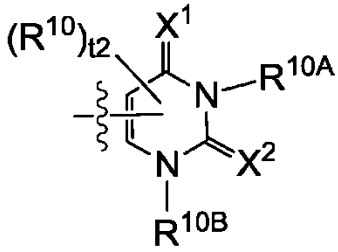
-C(=O)OH, -C(=O)- alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo de C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, -S-(alquilo de C_{1-4}), y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^c y R^d es independientemente alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}-alquilo de C_{1-2}-, o cicloalquilo de C_{3-4};

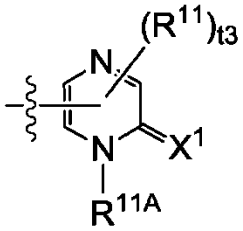
Q^1 se selecciona del grupo que consiste de Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, y Q^{1e}:



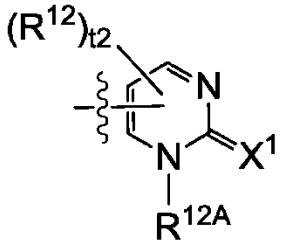
Q^{1a}



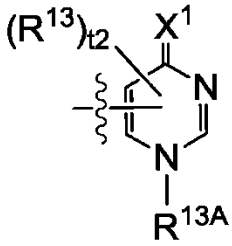
Q^{1b}



Q^{1c}



Q^{1d}



Q^{1e},

a condición de (a) que un átomo de carbono del anillo del Q^1 se encuentre unido al anillo benceno de la

Fórmula I y (b) que cuando L^1 es NH, entonces el anillo Q^1 se sustituya con al menos uno que no sea H R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, o R^{13A};

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente O o S;

cada uno de R^1, R^2, R^3, y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –OH, $-NO_2$, –CN, $-SF_5$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –CN, oxo, –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$;

o R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forman un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo

cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los anillos fusionados se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, –CN, –OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo;

R^5 es H, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-7};

R^6 es H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}–, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}–, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}–, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}–, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, –S– alquilo de C_{1-4}, –C(=O)H, –C(=O)-alquilo de C_{1-4}, –

C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

o R^5 y R^6 junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, -CN, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-7};

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{1-6}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de

halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^9 y R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-}

$_4$, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-S-(C_{1-4}$ alquilo), $-S(=O)_2-$ (alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)O-$alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)-$(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{10}, R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, $-OH$, $-CN$, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10

miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{9A} y R^{10A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$, $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$,

cada uno de R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{3-6}, alquinilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10},

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, y $-C(=O)-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -OC(=O)-alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{14} es independientemente H o se selecciona del

grupo que consiste de alquilo de C_{1-10}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-10}, alquinilo de C_{2-10}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-10}-, (heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-10}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, C_{1-4} hidroxilalquilo, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{15} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-20}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-20}, alquinilo de C_{2-20}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-20}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-

alquilo de C_{1-20}–, (arilo de C_{6-10})–alquilo de C_{1-20}–, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)–alquilo de C_{1-20}–, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada una seleccionada independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, $–NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $–N(R^5)(R^6)$, $–N(R^7)C(=O)R^8$, $–N(R^7)C(=O)OR^8$, $–N(R^7)S(=O)_2R^8$, $–S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–N(R^5)(R^6)$, $–C(=O)–R^8$, $–C(=O)–OR^8$, $–SR^8$, $–OR^8$, $–S(=O)_2–R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})–alquiloxi de C_{1-4}– opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, –C(=O)H, –NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

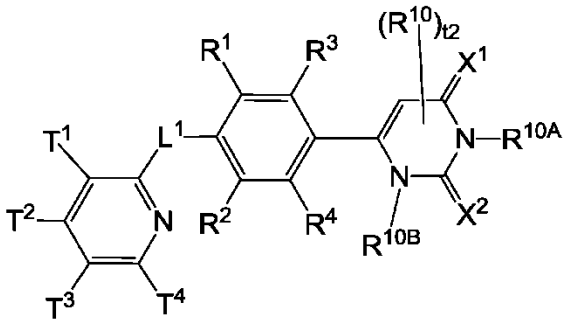
t1 es 0, 1, o 2;

t2 es 0 o 1; y

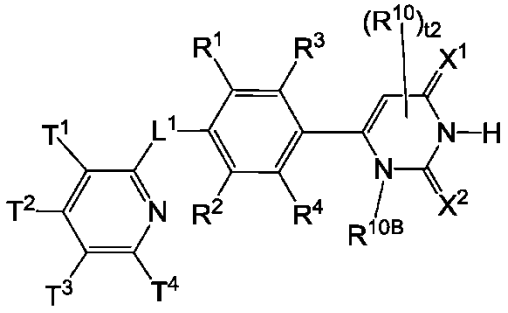
t3 es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es O o S.

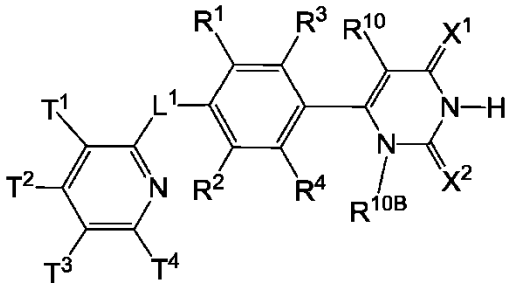
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IB–1, IB–2, IB–3, IB–4, o IB–5, IB–6, IB–7, IB–8, IB–9, o IB–10:



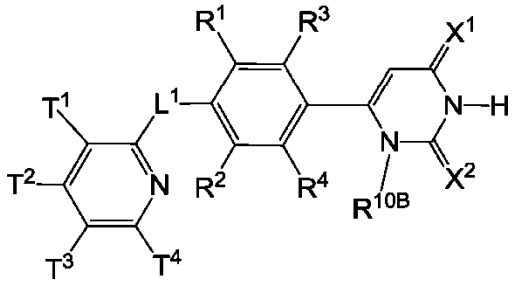
IB-1



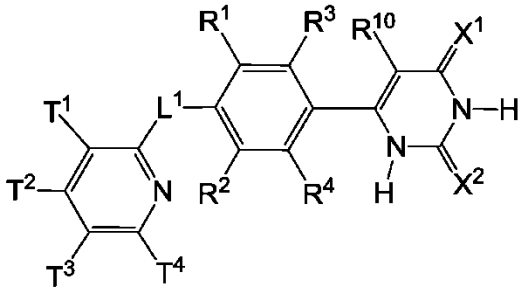
IB-2



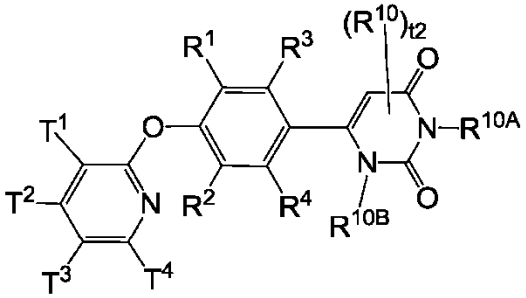
IB-3



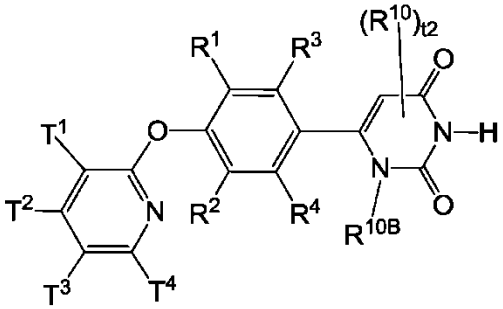
IB-4



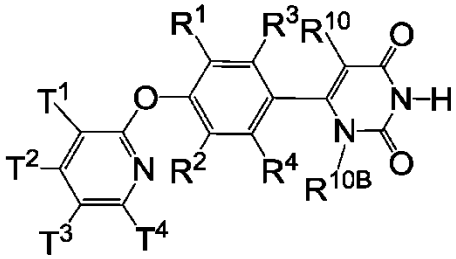
IB-5



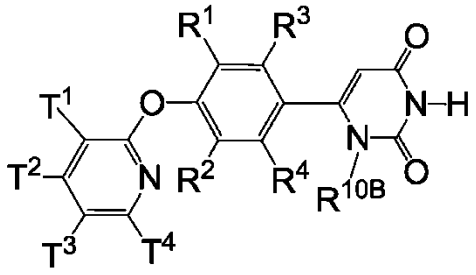
IB-6



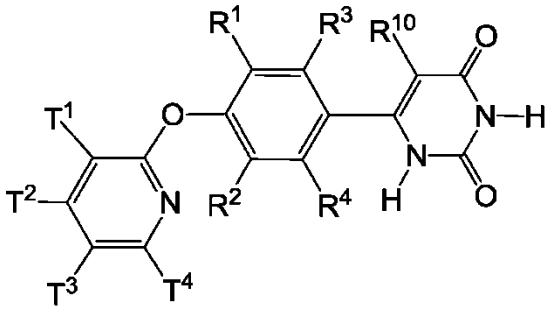
IB-7



IB-8

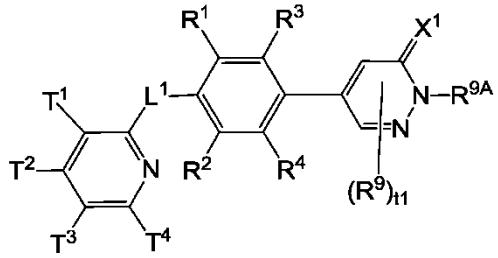


IB-9

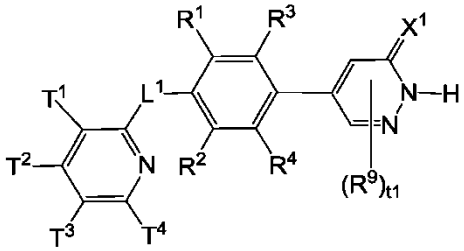


IB-10.

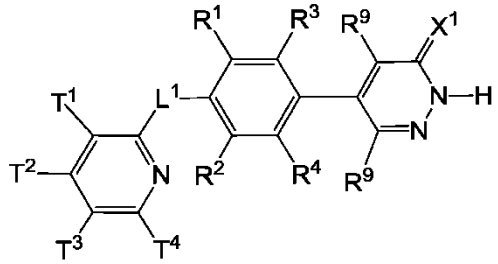
4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8,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



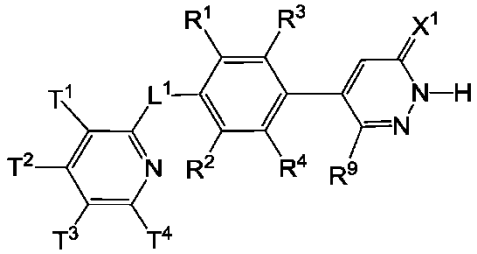
IA-1



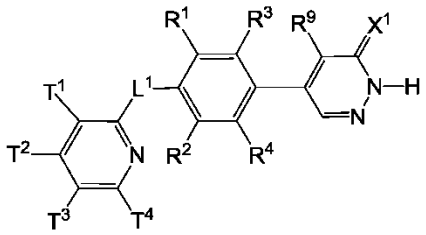
IA-2



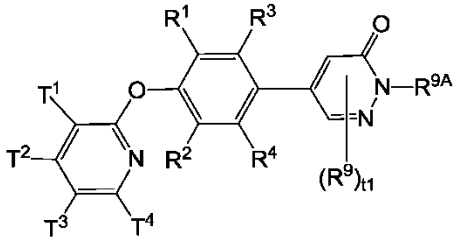
IA-3



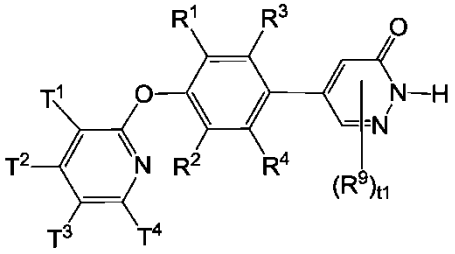
IA-4



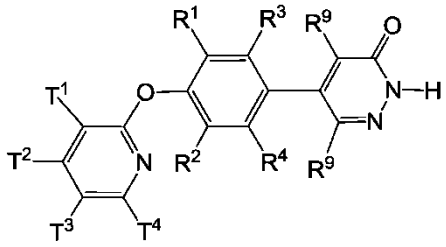
IA-5



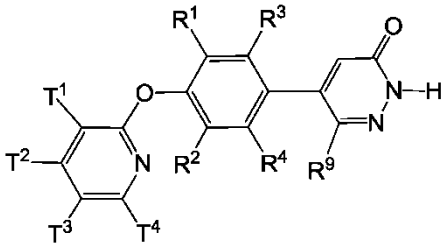
IA-6



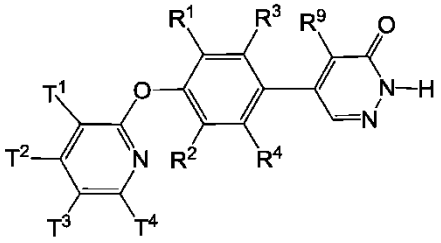
IA-7



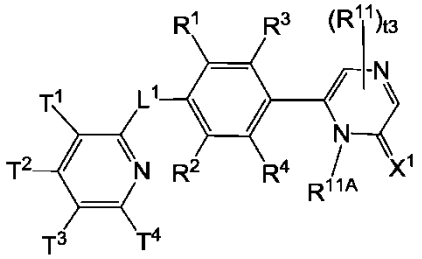
IA-8



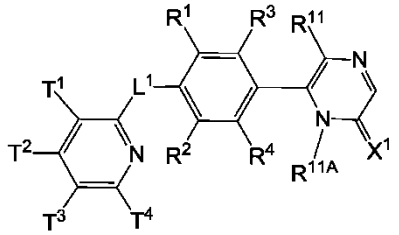
IA-9



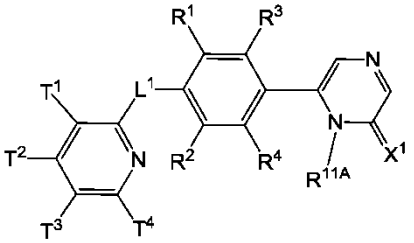
IA-10



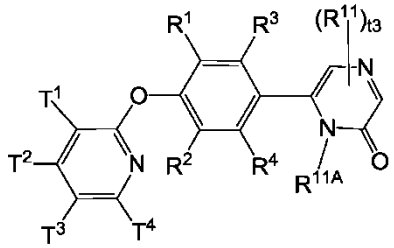
IC-1



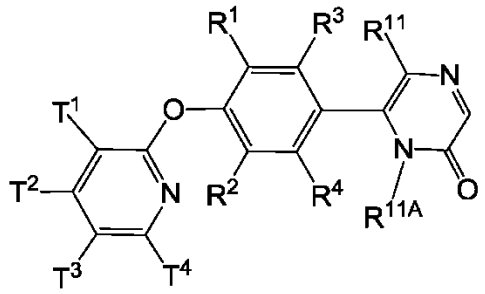
IC-2



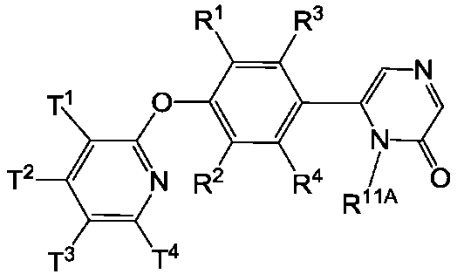
IC-3



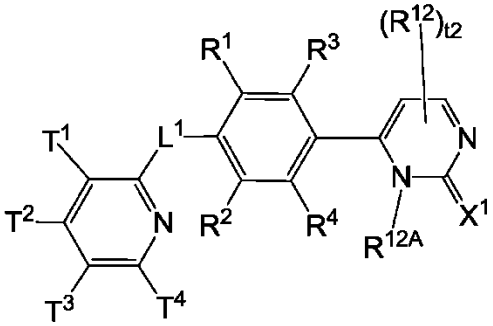
IC-4



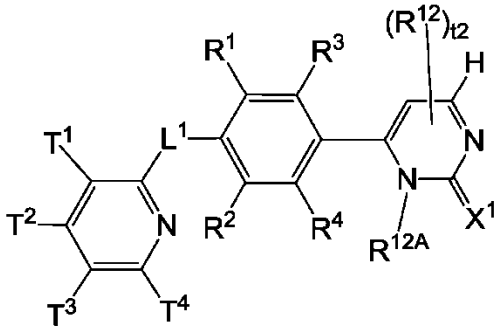
IC-5



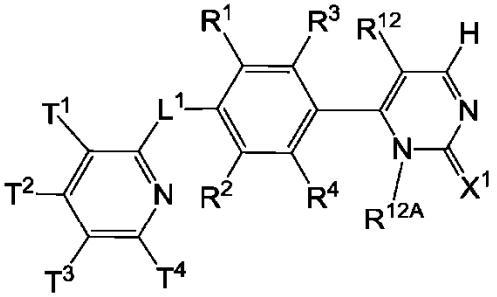
IC-6



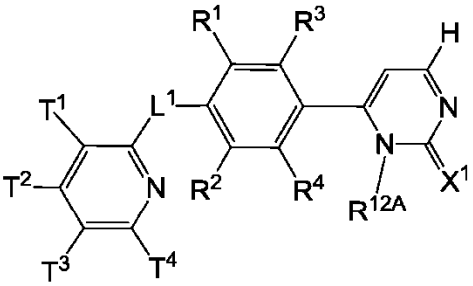
ID-1



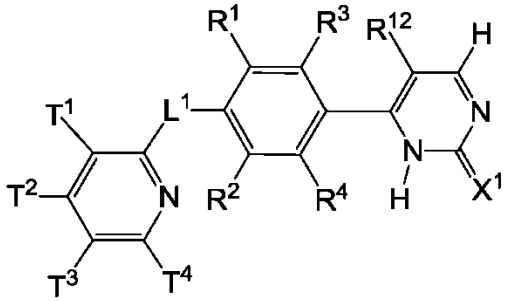
ID-2



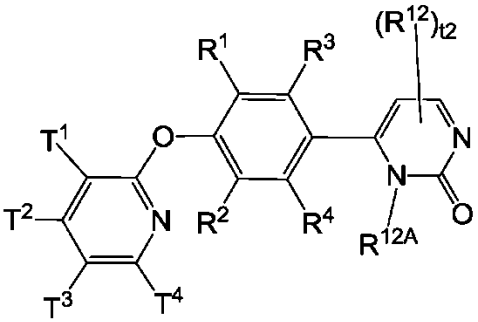
ID-3



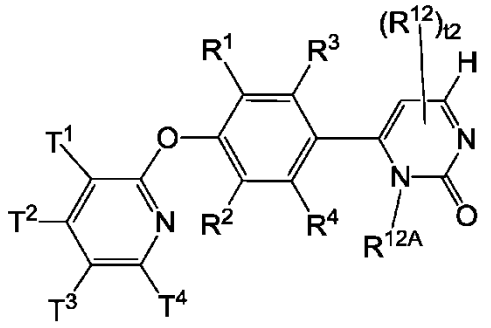
ID-4



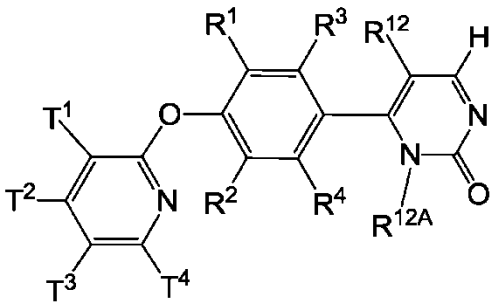
ID-5



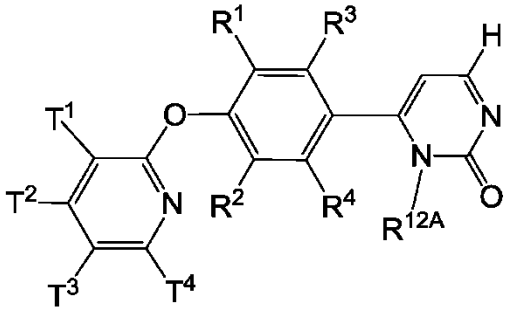
ID-6



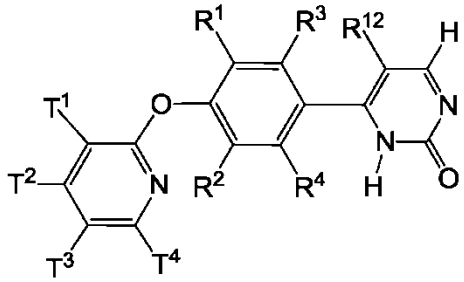
ID-7



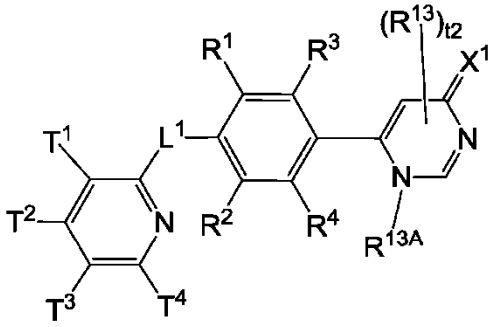
ID-8



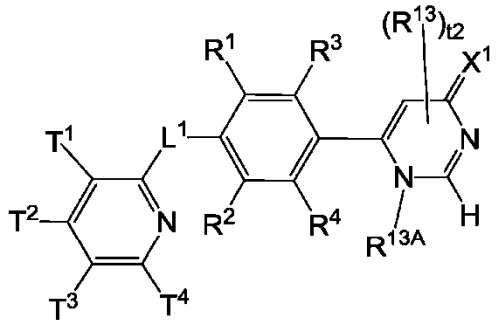
ID-9



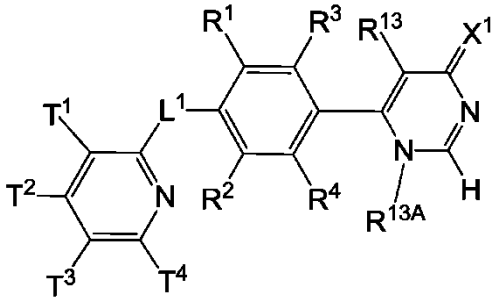
ID-10



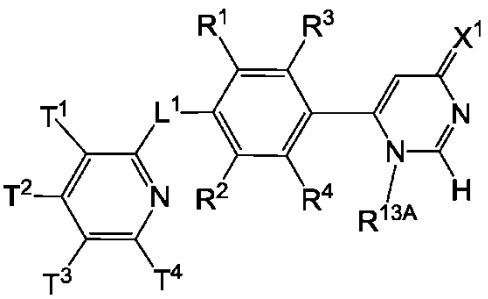
IE-1



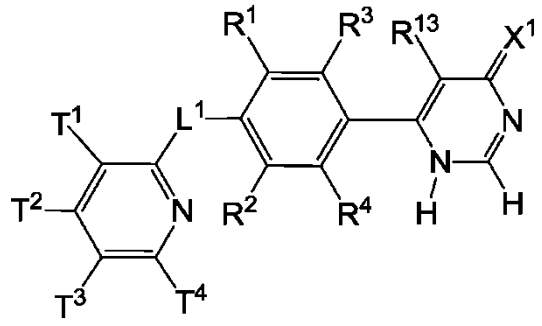
IE-2



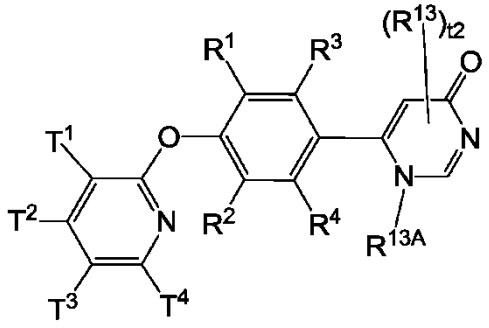
IE-3



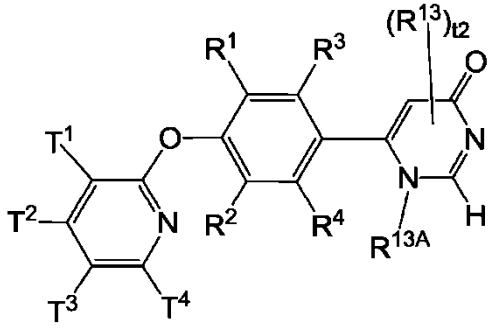
IE-4



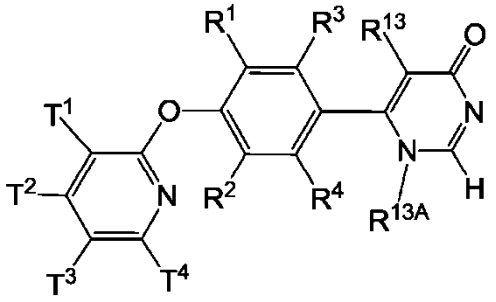
IE-5



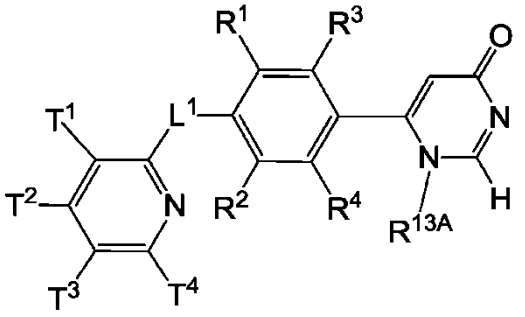
IE-6



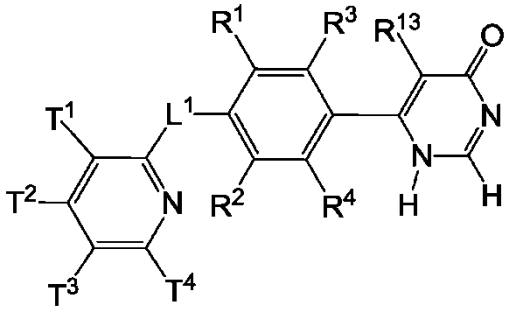
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4},

cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alilo, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$;

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

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

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

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

C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{11A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o

más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{12A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de

halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{1-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de –CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y

R^{13A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y

ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13A} se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

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

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; y

cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo.

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

cada R^9 es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{10} y R^{10B} es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{11} y R^{11A} es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{12} y R^{12A} es independientemente metilo o etilo; y

cada uno de R^{13} y R^{13A} es independientemente metilo o etilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –

CN, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, –C(=O)–(alquilo de C_{1-4}), –C(=O)OH, y C(=O)–O–(alquilo de C_{1-6}), en donde cada uno del alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 es H.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, –alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}y alcoxi de C_{1-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5

sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, –OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H; y R^4 es H, halógeno, o metilo, en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, y alcoxi de C_{1-4}.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H y R^4 es metilo.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4},

y alcoxi de C_{1-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, –OH, –CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, y halocicloalquilo de C_{3-4}.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo de C_1, metoxi, y haloalcoxi de C_1; y T^4 es H.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-

metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona; y

1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-

il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratamiento de un trastorno que se selecciona a partir de esquizofrenia, discapacidad cognitiva, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), impulsividad, juego compulsivo, comer en exceso, trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fátiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos,

recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde el trastorno se selecciona a partir de esquizofrenia, discapacidad cognitiva, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, y enfermedad de Parkinson.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PC072002A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/062217	13 June 2014 (13-06-2014)	27 June 2013 (27-06-2013)
Applicant		
PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/062217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/12 A61K31/513 A61K31/501
A61K31/497 A61P25/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/030665 A1 (PURDUE PHARMA LP [US]; NI CHIYOU [US]; PARK MINNIE [US]; SHAO BIN [US]) 7 March 2013 (2013-03-07) the whole document, in particular p. 76; compounds 13, 37, 57-59, 61-63; the claims	1-20
Y,P	WO 2014/072881 A1 (PFIZER [US]) 15 May 2014 (2014-05-15) the whole document, in particular the claims; e.g. compounds 79, 117, 120, 134, 152	1-20
E	WO 2014/119770 A1 (SUMITOMO CHEMICAL CO [JP]) 7 August 2014 (2014-08-07) in particular the claims; examples 4-7, 12-14 including table 1	1,2,5, 8-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 September 2014	07/10/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hanisch, Inken

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/062217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013030665 A1	07-03-2013	AR 088029 A1	07-05-2014
		AU 2012300567 A1	02-05-2013
		CA 2846463 A1	07-03-2013
		EP 2753606 A1	16-07-2014
		TW 201331186 A	01-08-2013
		WO 2013030665 A1	07-03-2013
WO 2014072881 A1	15-05-2014	NONE	
WO 2014119770 A1	07-08-2014	NONE	

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-1-1	**Declaration: Identity of the Inventor** Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	In relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	BRODNEY, Michael Aaron of 100 Upland Ave. Newton, Massachusetts 02461 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	DAVOREN, Jennifer Elizabeth of 2456 Massachusetts Ave #105 Cambridge, Massachusetts 02140 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	DOUNAY, Amy Beth of 5725 Astoria Way Colorado Springs, Colorado 80919 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	EFREMOV, Ivan Viktorovich of 83 Payson Road Chestnut Hill, Massachusetts 02467 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	GRAY, David Lawrence Firman of 26 Orion Way Groton, Massachusetts 01450 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	GREEN, Michael Eric of 22 Ward Street, Apartment #2 Boston, Massachusetts 02127 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	HENDERSON, Jaclyn Louise of 36 Highland Avenue, Apt. 54 Cambridge, Massachusetts 02139 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

	Name (LAST, First) Address	LEE, Chewah of 35 Highland Drive Wallingford, Connecticut 06492 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	MENTE, Scot Richard of 49 Arlmont Street Arlington, Massachusetts 02476 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	O'NEIL, Steven Victor of 2 Pear Grove East Lyme, Connecticut 06333 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	ROGERS, Bruce Nelsen of 19 Lawndale Street Belmont, Massachusetts 02478 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	ZHANG, Lei of 75 Bourne Street Auburndale, Massachusetts 02466 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BRODNEY, Michael Aaron to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DAVOREN, Jennifer Elizabeth to PFIZER INC., dated 21 August 2013 (21.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DOUNAY, Amy Beth to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from EFREMOV, Ivan Viktorovich to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GRAY, David Lawrence Firman to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GREEN, Michael Eric to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HENDERSON, Jaclyn Louise to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LEE, Chewah to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MENTE, Scot Richard to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from O'NEIL, Steven Victor to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ROGERS, Bruce Nelsen to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZHANG, Lei to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/840,144 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from BRODNEY, Michael Aaron to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DAVOREN, Jennifer Elizabeth to PFIZER INC., dated 21 August 2013 (21.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DOUNAY, Amy Beth to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from EFREMOV, Ivan Viktorovich to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from GRAY, David Lawrence Firman to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from GREEN, Michael Eric to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from HENDERSON, Jaclyn Louise to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from LEE, Chewah to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MENTE, Scot Richard to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from O'NEIL, Steven Victor to PFIZER INC., dated 20 August 2013 (20.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROGERS, Bruce Nelsen to PFIZER INC., dated 23 August 2013 (23.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ZHANG, Lei to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/062217

Michael Aaron BRODNEY
100 Upland Ave.
Newton,
Massachusetts 02461
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jennifer Elizabeth DAVOREN
2456 Massachusetts Ave #105
Cambridge,
Massachusetts 02140
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Amy Beth DOUNAY
5725 Astoria Way
Colorado Springs,
Colorado 80919
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Ivan Viktorovich EFREMOV
83 Payson Road
Chestnut Hill,
Massachusetts 02467
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

David Lawrence Firman GRAY
26 Orion Way
Groton,
Massachusetts 01450
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Michael Eric GREEN
22 Ward Street, Apartment #2
Boston,
Massachusetts 02127
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jaclyn Louise HENDERSON
36 Highland Avenue, Apt. 54
Cambridge,
Massachusetts
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Chewah LEE
35 Highland Drive
Wallingford,
Connecticut 06492
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Scot Richard MENTE
49 Arlmont Street
Arlington,
Massachusetts 02476
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Steven Victor O'NEIL
2 Pear Grove
East Lyme,
Connecticut 06333
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Bruce Nelsen ROGERS
19 Lawndale Street
Belmont,
Massachusetts 02478
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Lei ZHANG
75 Bourne Street
Auburndale,
Massachusetts 02466
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

COMPUESTOS HETEROAROMÁTICOS Y SU USO COMO LIGANDOS D1 DE DOPAMINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona generalmente a compuestos heteroaromáticos, que son ligandos D1 de dopamina, por ejemplo agonistas D1 de dopamina o agonistas parciales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La dopamina actúa sobre las neuronas a través de dos familias de receptores de dopamina, receptores similares a D1 (los D1R) y receptores similares a D2 (D2Rs). La familia de Receptores similares a D1 consiste de receptores D1 a D5 que se expresan en muchas regiones del cerebro. Se ha encontrado que el ARNm de D1, por ejemplo, en el cuerpo estriado y núcleo accumbens. Véase por ejemplo, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamine receptors: from structure to function", *Physiological Reviews* 78:189–225 **(1998).** Estudios farmacológicos han reportado que los receptores D1 a D5 (D1/D5), denominados receptores similares a los D1, se encuentran unidos a la estimulación de adenilil ciclasa, mientras que los receptores D2, D3, y D4,

denominados receptores similares a D2, se unen a la inhibición de la producción de AMPc.

Los receptores D1 de dopamina se encuentran implicados en numerosas funciones neurofarmacológicas y neurobiológicas. Por ejemplo, los receptores D1 se encuentran implicados en tipos diferentes de función de memoria y plasticidad sináptica. Véase por ejemplo, Goldman-Rakic PS et al., "Targeting the dopamine D1 receptor in esquizofrenia: insights for cognitive dysfunction", *Psychopharmacology* 174(1):3-16 **(2004).** Además, los receptores D1 se han implicado en una variedad de trastornos psiquiátricos, neurológicos, de neurodesarrollo, neurodegenerativos, estado de ánimo, de motivación, metabólicos, cardiovasculares, renales, oftálmicos, endócrino, y/u otros trastornos descritos en la presente que incluye esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia), discapacidad cognitiva asociada con terapia antagonista D2, ADHD, impulsividad, trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (PD), corea de Huntington, depresión, ansiedad, depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar,

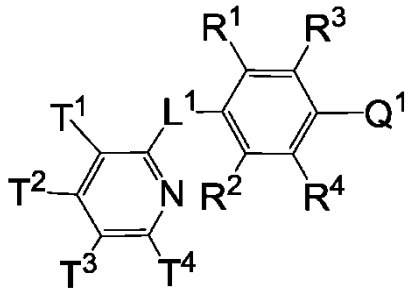
apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso Sistémico (SLE), hiperglicemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular post-operativa, trastornos del sueño, dolor, y otros trastornos en un mamífero. Véase por ejemplo, Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 **(2000)**; Surmeier DJ et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 **(2010)**.

Los agentes nuevos o mejorados que modulan D1 (tales como agonizar o parcialmente agonizar) son necesarios para desarrollar farmacéuticos nuevos y más efectivos para tratar enfermedades o padecimientos asociados con la

activación desregulada de D1, tales como aquellos descritos en la presente.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, $-SF_5$, -OH, $-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-OR^c$, $-C(=O)-R^d$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, -S-(alquilo de C_{1-6}), cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde cada uno de alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de

C_{2-6}, -S-(alquilo de C_{1-6}), y alcoxi de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-N(R^a)(R^b)$, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y -S-(alquilo de C_{1-4}); y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de T^1, T^2, y T^3 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno Seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, oxo, $-N(R^a)(R^b)$, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y -S-(alquilo de C_{1-4});

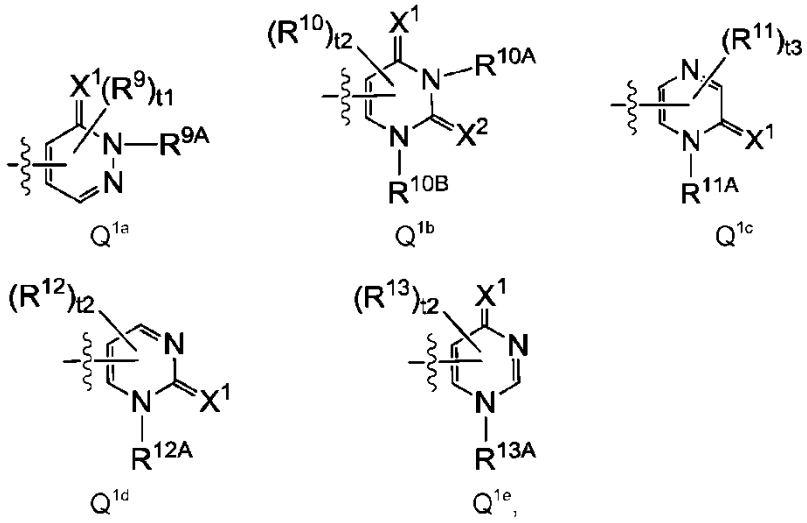
L^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S, NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(-alquilo de C_{1-2}-cicloalquilo de C_{3-4}), y N(cicloalquilo de C_{3-6});

cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, o biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo), y ciclopropilmetilo;

o R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, o 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno Seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, oxo, $-NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-4}), -N(alquilo de $C_{1-4})_2$, -C(=O)OH, -C(=O)- alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)-NH_2$, -C(=O)-NH(alquilo de C_{1-4}), - de C(=O)-N(alquilo de $C_{1-4})_2$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, -S-(alquilo de C_{1-4}), y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^c y R^d es independientemente alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}-alquilo de C_{3-4}, o cicloalquilo de C_{3-4};

Q^1 se selecciona del grupo que consiste de Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, y Q^{1e}:



Q^{1a} Q^{1b} Q^{1c} Q^{1d} Q^{1e},

a condición de (a) que un átomo de carbono del anillo, del anillo Q^1 se encuentre unido al anillo benceno de la Fórmula I y (b) que cuando L^1 es NH, entonces el anillo Q^1 se sustituya con al menos uno que no sea H R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, o R^{13A};

cada uno de X^1 and X^2 es independientemente O u S;

cada uno de R^1, R^2, R^3, y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -OH, $-NO_2$, -CN, $-SF_5$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6},

cicloalquilo de C_{3-7}, y heterocicloalquilo. Se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -CN, oxo, -OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$;

o R^2 y R^4 junto con los dos átomos de carbono al cual se unen forman un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los anillos fusionados se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, -CN, -OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo;

R^5 es H, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-7};

R^6 es H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-C_{1-4} alquilo-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, -S-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

o R^5 y R^6 junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, -CN, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4},

haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-7};

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-C_{1-4} alquilo-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^9 y R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-

alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-6}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{10}, R^{11} y R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6},

hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{1-6})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H,

-NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{9A} y R^{10A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$, $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$,

cada uno de R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{3-6}, alquinilo de C_{3-6}, C_{6-10} arilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, y $-C(=O)-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})- alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y

(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -OC(=O)-alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{14} es independientemente H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-10}, alquinilo de C_{2-10}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-10}-, (heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-10}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente

del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{15} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-20}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-20}, alquinilo de C_{2-20}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-20}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-20}-, (arilo de C_{6-10})- alquilo de C_{1-20}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-20}-, en donde cada uno de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de

C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

t1 es 0, 1, o 2;

t2 es 0 o 1; y

t3 es 0, 1, o 2.

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

Los compuesto de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son moduladores D1 (por ejemplo, agonistas D1 o agonistas parciales). De acuerdo con, la presente invención se proporciona además un método para tratar un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1) (por ejemplo, discapacidad cognitiva tal como discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer; esquizofrenia; enfermedad de Alzheimer; o enfermedad de Parkinson), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo una cantidad de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, efectiva en modular D1 (agonizar o parcialmente agonizar).

Como se utiliza en la presente, el término "n-miembros" donde n es un número entero describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una porción donde el número de átomos que forman el anillo es N. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5-miembros.

En diversos lugares en la presente especificación, sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en series. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las sub-combinaciones individuales de los miembros de tales grupos y series. Por ejemplo, el término "alquilo de C_{1-6}" se pretende específicamente para incluir alquilo de C_1 (metilo), alquilo de C_2 (etilo), alquilo de C_3, alquilo de C_4, alquilo de C_5, y alquilo de C_6. Otro ejemplo, el término "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" se pretende específicamente para incluir cualquier grupo heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se define para incluir hidrocarburos alifáticos

saturados que incluyen cadenas lineales y cadenas ramificadas. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo de C_{1-20}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 20 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-10}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 20 átomos de carbono. Otro ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquilo de C_{1-6}," así como las porciones alquilo de otros grupos denominados en la presente (por ejemplo, alcoxi de C_{1-6}) se refiere a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, o *n*-hexilo). Aún otro ejemplo, el término "alquilo de C_{1-4}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 4 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-3}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 3 átomos de carbono; el término "alquilo de C_{1-12}" se refiere a cadenas de hidrocarburos alifáticos lineales o ramificadas de 1 a 2 átomos de carbono; y el término "alquilo

de C_1" se refiere a metilo. Un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "alquenilo" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, el grupo alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 10 átomos de carbono, 2 a 6 átomos de carbono, 3 a 6 átomos de carbono, o 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquenilo de C_{2-20}" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada insaturados (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 20 átomos de carbono; el término "alquenilo de C_{2-10}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 10 átomos de carbono; el término "alquenilo de C_{3-6}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 3 a 4 átomos de carbono; y el término "alquenilo de C_{2-4}" se refiere a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada

(que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 4 átomos de carbono. Otro ejemplo, el término "alquenilo de C_{2-6}" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye, pero no se limita a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. Un grupo alquenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un grupo alquenilo, el grupo alquenilo puede existir como la forma E pura, la forma Z pura, o cualquier mezcla de las mismas.

Como se utiliza en la presente, el término "alquinilo" se refiere a hidrocarburos alifáticos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas modalidades, el grupo alquinilo tiene de 2 a 20, 2 a 10, 2 a 6, o 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "alquinilo de C_{2-6}" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tiene de 2 a 6

átomos de carbono. Para otro ejemplo, el término "alquinilo de C_{2-20}" se utiliza en la presente para significar radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono; el término "alquinilo de C_{2-10}" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono; y el término "alquinilo de C_{3-6}" se refiere a radicales alquinilo de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada como se define en lo anterior, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más (por ejemplo 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarburo saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bibíclicos) (por ejemplo, monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o bicíclicos que incluyen espiro, fusionado, o sistemas puenteados (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo,

decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En algunas modalidades el cicloalquilo puede opcionalmente contener uno, dos o más dobles o triples enlaces no acumulativos no aromáticos y/o uno a tres grupos oxo. En algunas modalidades, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo de C_{3-14}" se refiere anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 14 átomos de carbono que forman el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, o ciclodecanilo); y el término "cicloalquilo de C_{3-7}" se refiere a anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 7 átomos de carbono que forman el anillo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, o biciclo[1.1.1]pentan-2-il). Para otro ejemplo, el término "cicloalquilo de C_{3-6}" se refiere a anillos hidrocarburo saturados o no saturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (tales como bicíclicos) de 3 a 6 átomos de carbono que forman el anillo. Aún otro ejemplo, el

término "cicloalquilo de C_{3-4}" se refiere a ciclopropilo o ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluyendo arilo y heteroarilo) fusionado al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo, o 1*H*-inden-2(3*H*)-on-1-ilo). El grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a todos los grupos de carbono monocíclico o policíclicos aromáticos de anillo fusionado que tienen un sistema pi-electrónico conjugado. El grupo arilo tiene de 6 ó 10 átomos de carbono en los anillos. Más comúnmente, el grupo arilo tiene de 6 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, como se utiliza en la presente, el término "arilo de C_{6-10}" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo o naftilo. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos

monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado con uno o más miembros de anillo heteroátomo (átomos que forman el anillo) cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos que forman el anillo, que incluyen de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de O, S, y N. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos que forman el anillo que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener uno a tres grupos oxo o tiono (es decir =S). En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos que forman el anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, el término "5-miembros heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 5 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; el término "6-miembros heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 6 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico; y el término "heteroarilo de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico como se define en lo anterior con 5 o 6 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico. Para otro

ejemplo, el término "5 ó 10 miembros heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico como se define en lo anterior con 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos que forman el anillo en el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Un grupo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos que forman el anillo que incluye de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos que forman el anillo que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos fusionados de 5 y/o 6 miembros que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolil), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolil), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, 1*H*-imidazo[4,5-

c]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazol[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazol[5,4-c]piridazinilo, isoxazol[3,4-c]piridazinilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, *1H*-imidazol-2(3*H*)-ona, *1H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo, y similares. El grupo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático de 4 a 15 miembros, monocíclico o policíclico [que incluyen 2 o más anillos que se fusionan juntos, incluyendo espiro, fusionado, o sistemas puenteados, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico], saturado o insaturado, sistema de anillo (tal como un sistema de anillo de 4 a 14 miembros , sistema de anillo de 4 a 10-miembros, sistema de anillo de 5 a 10 miembros, sistema de anillo de 4 a 7 miembros, sistema

de anillo de 4 a 6 miembros, o sistema de anillo de 5 a 6 miembros), incluyendo 1 a 14 átomos de carbono que forman el anillo y 1 a 10 heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Por ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 14 miembros que comprenden uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; y el término "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Para otro ejemplo, el término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 4 a 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; y el término "5 a 6 miembros heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno o más

heteroátomos que forman el anillo cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. El grupo heterocicloalquilo también puede incluir opcionalmente de uno a tres grupos oxo o tiono.

Ejemplos de tales anillos heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrothiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-on-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillo heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-

4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-1-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (que incluyen arilo y heteroarilo) fusionados al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo derivados piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, pirazolilo, ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo del anillo heterocicloalquilo no aromático. Ejemplos de tales grupos fusionados aromáticos heterocicloalquilo indolinilo, isoindolinilo, isoindolin-1-on-3-ilo, 5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-*c*]piridin-7(4*H*)-on-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5-ilo, y grupos 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-on-3-ilo. El grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Ejemplos de

grupos heterocicloalquilo que incluyen anillos monocíclicos de 5 ó 6 miembros y anillos bicíclicos fusionados 9 ó 10 miembros.

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

Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término "haloalquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno). Otro ejemplo, el término "haloalquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno); el término "haloalquilo de C_{1-3}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-3} que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo

alquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno); y el término "haloalquilo de C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se han remplazado por un átomo de halógeno). Aún otro ejemplo, el término "haloalquilo de C_1" se refiere a un grupo metilo que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, CH_2Cl y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "halocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tienen uno o más sustituyentes halógeno (hasta perhalocicloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha remplazado por un átomo de halógeno). Por ejemplo, el término "halocicloalquilo de C_{3-4}" se refiere a un grupo ciclopropilo o ciclobutilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Un ejemplo de halocicloalquilo es 2-fluorociclopropan-1-ilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, el término "alcoxi de C_{1-6}" o "alquiloxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo -O-(alquilo de C_{1-6}); y el término "alcoxi de C_{1-4}" o

"alquiloxi de C_{1-4}" se refiere a un grupo -O-(alquilo de C_{1-4}). Para otro ejemplo, el término "alcoxi de C_{1-2}" o "alquiloxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo -O-(alquilo de C_{1-2}). Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *ter*-butoxi, y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo de C_{1-6}). Para otro ejemplo, el término "haloalcoxi de C_{1-4}" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo de C_{1-4}); y el término "haloalcoxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo de C_{1-2}). Para aún otro ejemplo, el término "haloalcoxi de C_1" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es $-OCF_3$ o $-OCHF_2$.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalcoxi" o "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo. Por ejemplo, el término "cicloalcoxi de C_{3-7}" o "cicloalquiloxi de C_{3-7}" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo de C_{3-7}). Para otro ejemplo, el término

"cicloalcoxi de C_{3-6}" o "cicloalquiloxi de C_{3-6}" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo de C_{3-6}). Ejemplos de cicloalcoxi incluyen cicloalcoxi de C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexanoxi, y similares). El grupo cicloalcoxi o cicloalquiloxi puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "ariloxi de C_{6-10}" se refiere a un grupo –O-(arilo de C_{6-10}). Un ejemplo de un grupo de C_{6-10} es -O-fenilo [es decir, fenoxi]. El grupo ariloxi de C_{6-10} puede sustituirse opcionalmente por 1 o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en la presente, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha remplazado por flúor). Por ejemplo, el término "fluoroalquilo de C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} que tiene uno o más sustituyentes flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo de C_{1-2} se ha remplazado por flúor). Para otro ejemplo, el término "fluoroalquilo de C_1" se refiere a un grupo alquilo de C_1 (es decir, metilo) que

tiene 1, 2, o 3 sustituyentes flúor). Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen de CF_3, C_2F_5, CH_2CF_3, CHF_2, CH_2F, y similares.

Como se utiliza en la presente, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. Por ejemplo, el término "fluoroalcoxi de C_{1-2}" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo de C_{1-2}. Para otro ejemplo, el término "fluoroalcoxi de C_1" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos, o tres sustituyentes de flúor. Un ejemplo de fluoroalcoxi de C_1 es $-OCF_3$ o $-OCHF_2$.

Como se utiliza en la presente, el término "hidroxilalquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). El término "hidroxilalquilo de C_{1-6}" o "hidroxialquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que tienen uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). El término "hidroxilalquilo de C_{1-4}" o "hidroxialquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3); el término "hidroxilalquilo de C_{1-3}" o "hidroxialquilo de C_{1-3}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-3} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3); y el término "hidroxilalquilo de

C_{1-2}" o "hidroxialquilo de C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-2} que tiene uno o más sustituyentes OH (por ejemplo, 1, 2, o 3). Un ejemplo de hidroxilalquilo es $-CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$.

Como se utiliza en la presente, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes –CN (por ejemplo, 1, 2, o 3) (es decir, -C≡N o ciano). Por ejemplo, el término "cianoalquilo de C_{1-4}" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-4} que tiene uno o más sustituyentes -CN (por ejemplo, 1, 2, o 3). Un ejemplo de cianoalquilo es $-CH_2$-CN o $-CH_2CH_2$-CN.

Como se utiliza en la presente, el término "oxo" se refiere a =O. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de carbono, juntos forman una porción carbonilo [-C(=O)-]. Cuando un oxo se sustituye en un átomo de azufre, juntos forman una porción sulfinilo [-S(=O)-]; cuando dos grupos oxo se sustituyen en un átomo de azufre, juntos forman una porción sulfonilo $[-S(=O)_2-]$.

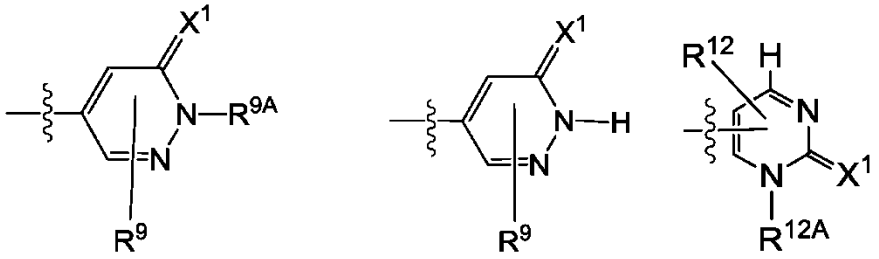
Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y por lo tanto, incluye tanto átomos como porciones sustituidas y sin sustituir. Un átomo o porción "sustituida" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o porción

designada puede remplazarse con una selección del grupo sustituyente indicado (hasta que cada átomo de hidrógeno en el átomo o porción designada se remplaza con una selección del grupo sustituyente indicado), una condición de que la valencia normal del átomo o porción designada no se exceda, y que la sustitución resulta en un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo se sustituye opcionalmente (es decir, CH_3), entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono puede remplazarse con grupos sustituyentes.

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

Cuando un enlace para un sustituyente se muestra

para cruzar un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede enlazarse a cualquiera de los átomos que forman el anillo, en tal anillo pueden sustituirse (es decir, enlazados a uno o más átomos de hidrógeno), a menos que se especifique de otro modo o implícitos de otro modo del contexto. Por ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-101 a continuación, R^9 puede enlazarse a cualquiera de los átomos de carbono de los dos anillos cada uno de los cuales tiene un átomo de hidrógeno (pero no se muestra), pero no a N al cual se enlaza R^{9A} (incluso en donde R^{9A} es H). Para otro ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-102 a continuación, R^9 puede enlazarse a cualquiera de los dos átomos de carbono del anillo, cada uno de los cuales tiene un átomo de hidrógeno (pero no se muestra), pero no al N que se muestra para enlazarse al átomo de H. Aún otro ejemplo, como se muestra en la Fórmula a-103 a continuación, R^{12} puede enlazarse a cualquiera de los dos átomos de carbono del anillo, a cada uno de los cuales pertenece un átomo hidrógeno (pero no se muestra), pero no al átomo de carbono del anillo que se muestra para enlazarse al átomo de H.



a-101 a-102 a-103

Cuando una porción sustituida u opcionalmente sustituida se describe sin indicar la ruta atómica por la cual tal porción se enlazó a un sustituyente, entonces el sustituyente puede enlazarse mediante cualquier átomo apropiado en tal porción. Por ejemplo, en un arilalquilo sustituido, un sustituyente en el arilalquilo [por ejemplo, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-] puede enlazarse a cualquier átomo de carbono en la parte alquilo o en la parte arilo del arilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Como se observa en lo anterior, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como sales ácidas de adición y/o sales básicas de adición de los compuestos de la Fórmula I. La frase “sales farmacéuticamente aceptables”,

como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, incluye sales ácidas o básicas de adición que pueden encontrarse presentes en los compuestos de la Fórmula I.

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

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

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las

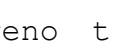
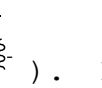
sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

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

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Métodos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I se conocen por alguien con experiencia en la técnica.

Como se utiliza en la presente, los términos "Formula I", "Formula I o sales farmacéuticamente aceptables de la misma", "sales farmacéuticamente aceptables del compuesto o la sal [de la Fórmula I]" se definen para incluir todas las formas del compuesto de la Fórmula I, que incluyen hidratos, solvatos, isómeros (que incluyen por ejemplo estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos, y profármacos de los mismos.

Como se conoce por la persona con experiencia en la técnica, los compuestos amina (es decir, aquellos que

comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo, aminas terciarias, pueden formar *N*-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o *N*-óxidos de amina). Un *N*-óxido tiene la fórmula de $(R^{100}R^{200}R^{300})N^{+}\text{-}O^{-}$ en donde la amina original $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ por ejemplo, puede ser una amina terciaria (por ejemplo, cada uno de R^{100}, R^{200}, R^{300} es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, o similares), una amina heterocíclica o heteroaromática [por ejemplo, $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ juntas forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-benzilopirrolidina, o piridina]. Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente un átomo de nitrógeno de imina heterocíclica o heteroaromática, o de nitrógeno tipo piridina () [tal como un átomo de nitrógeno en piridina, piridazina, o pirazina], puede *N*-oxidarse para formar el *N*-óxido que comprende el grupo (). De este modo, un compuesto de acuerdo con la presente invención comprende uno o más átomos de nitrógeno (por ejemplo, un nitrógeno de átomo de imina) puede ser capaz de formar un *N*-óxido del mismo (por ejemplo, mono-*N*-óxidos, bis-*N*-óxidos o multi-*N*-óxidos, o mezclas de los mismos dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuados para

formar *N*-óxidos estables).

Como se utiliza en la presente, el término "*N*-óxidos" se refieren a todas los posibles, y en particular todas las formas estables de *N*-óxido de los compuestos amina (por ejemplo, los compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en la presente, tales como mono-*N*-óxidos (que incluyen isómeros diferentes cuando más de un átomo de nitrógeno de un compuesto amino puede formar un mono-*N*-óxido) o multi-*N*-óxidos (por ejemplo, bis-*N*-óxidos), o mezclas de los mismos en cualquier relación.

Los compuestos de la Fórmula I y sus sales descritas en la presente incluyen además *N*-óxidos de los mismos.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en un continuo de estados sólidos que oscilan desde totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el cual el material carece de un orden de largo alcance en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no proporcionan patrones de difracción por rayos X distintivos y, mientras muestran las

propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, ocurre un cambio de sólido aparente a un material con las propiedades líquidas, el cual se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden (‘transición vítrea). El término ‘cristalino’ se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura interna ordenada regular en el nivel molecular y proporciona un patrón de difracción por rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (‘punto de fusión).

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en formas solvatadas y sin solvatar. Cuando el solvente o agua se encuentra estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua se encuentra débilmente enlazada, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría

será la norma.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir como clatratos u otros complejos (por ejemplo, co-cristales). Incluidos dentro del alcance de la invención son complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde el fármaco y el huésped se encuentran presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden encontrarse en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, parcialmente ionizarse, o no ionizarse. Los co-cristales típicamente se definen como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutrales que se enlazan junto con interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo de molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse al fundir la cristalización, por recristalización de solventes, o por moler físicamente los componentes juntos; véase O. Almarsson and M. J. Zaworotko, C*hem. Commun*. **2004**, *1*7, 1889-1896. Para una revisión general de complejos multi-componente, véase J. K. Haleblian, *J.*

Pharm. Sci. **1975**, *64*, 1269-1288.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales de los mismos) también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se somete a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos y consisten de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónica (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, o $-SO_3^-Na^+$) o no iónica (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para mayor información, véase de C*rystals* and *the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

La invención también se relaciona con profármacos de los compuestos de la Fórmula I. De este modo ciertos derivados de los compuestos de la Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica ellos mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en

los compuestos de la Fórmula I que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como "profármacos". Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden producirse al remplazar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la Fórmula I con ciertas porciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica como 'pro-porciones' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), o en Prodrugs: of Challenges and Reward, edición 2007, editado por Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, páginas 134-175 (Springer, 2007).

Además, ciertos compuestos de la Fórmula I pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de la Fórmula I.

También incluidos dentro del alcance de la

invención son metabolitos de los compuestos de la Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) incluyen todos los estereoisómeros y tautómeros. Los estereoisómeros de la Fórmula I incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos yales como enantiómeros *R* y *S*, diastereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, e isómeros de conformación de los compuestos de la Fórmula I, que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomerísmo; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoisoméricos). También se incluyen sales ácidas de adición o básicas de adición en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicos, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la Fórmula I pueden representarse en la presente utilizando una línea sólida (———), una cuña sólida (), o una cuña punteada (). El uso de una línea

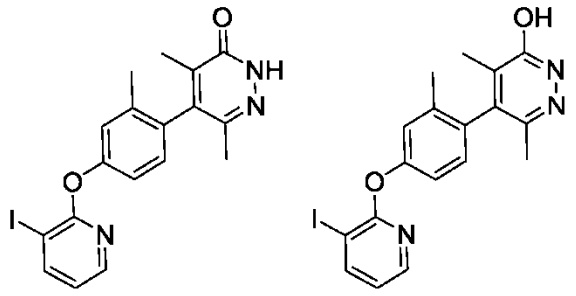
sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos destinados para indicar todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en el que se incluyen átomos de carbono. El uso de cualquiera de las cuñas sólida o punteada para representar enlaces para átomos de carbono asimétricos se destina para indicar que sólo el estereoisómero mostrado está destinado para incluirse. Es posible que los compuestos de la Fórmula I puedan contener más de un tomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces a los átomos de carbono asimétricos se destina para indicar que todos los estereoisómeros posibles están destinados para incluirse. Por ejemplo, a menos que se establezca de otro modo, se pretende que los compuestos de la Fórmula I pueden existir como enantiómeros y diastereoisómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la Fórmula I y el use de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto se destina para indicar que una mezcla de diastereoisómeros se encuentra presente.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales de los mismos) pueden existir en y/o aislarse como atropisómeros (por ejemplo, uno o más atropenantiómeros). Aquellos con experiencia en la técnica reconocerían que el atropisomerismo puede existir en un compuesto que tenga dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos a través de un enlace simple). Véase por ejemplo, Freedman, T. B. et al., Absolute de Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. C*hirality* **2003**, *15*, 743–758; y Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially de Chiral Biaril Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2005**, *44*, 5384–5427.

Cuando cualquier racemato se cristaliza, son posibles cristales de diferentes tipos. Un tipo es el compuesto racémico (racemato real) en donde una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. Otro tipo es una mezcla racémica o conglomerado en donde dos formas de cristal se producen en cantidades molares iguales o diferentes, cada una comprende un enantiómero simple.

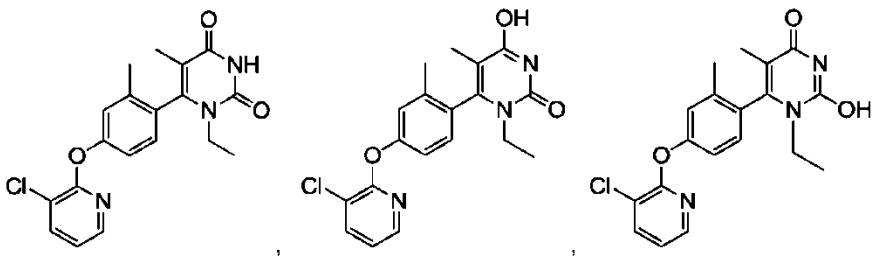
Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales

de los mismos) pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, la forma amida y ácido imídico, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas las formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la Fórmula I. Los tautómeros pueden existir como mezclas de una serie tautomérica en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Aunque puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, cuando uno de los siguientes dos tautómeros de la invención se describe en la sección experimental de la presente, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente que la invención también incluye el otro.



Otro ejemplo, cuando uno de los siguientes tres tautómeros de la invención se describe en la sección

experimental en la presente, aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente que la invención también incluye cada uno de los otros.



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

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

Ciertos compuestos de la Fórmula I isotópicamente

marcados, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido adecuados. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono 14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de lectura de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, pueden permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducida, y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

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

Los compuestos de la Fórmula I isotópicamente marcados (que incluyen sales de los mismos) generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado

apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

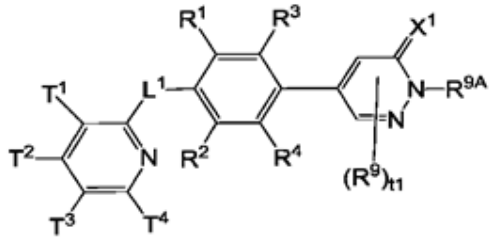
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es O.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es S.

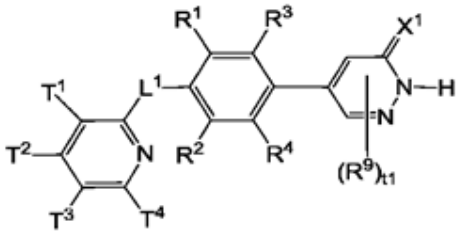
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(-alquilo de C_{1-2}- cicloalquilo de C_{3-4}), o N(cicloalquilo de C_{3-6}). En una modalidad adicional, L^1 es NH.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1a}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

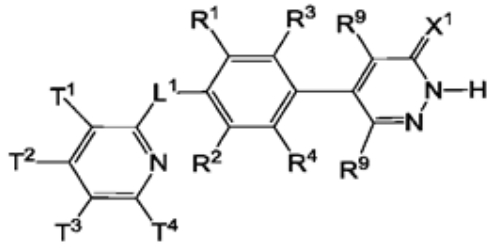
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10:



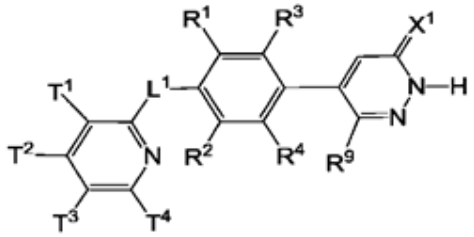
IA-1



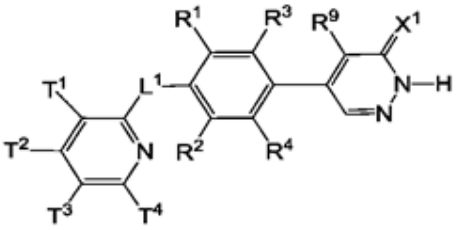
IA-2



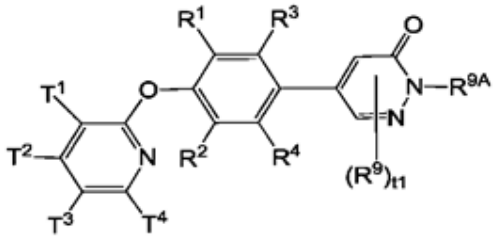
IA-3



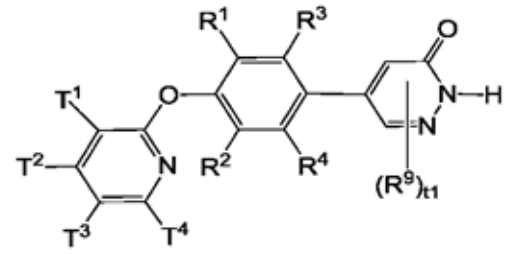
IA-4



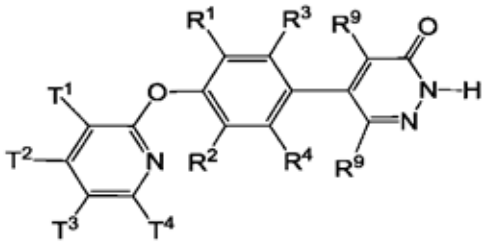
IA-5



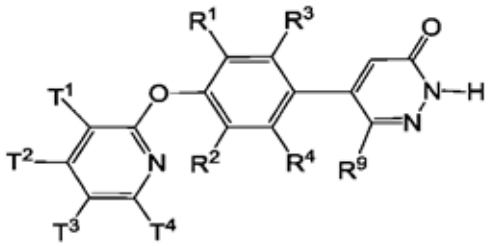
IA-6



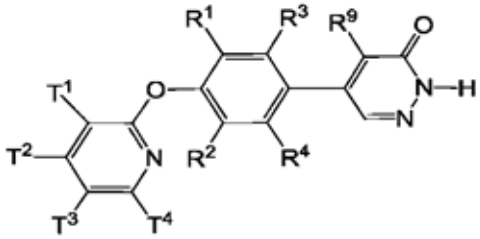
IA-7



IA-8



IA-9



IA-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1a}, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del

grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alilo, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada R^9 es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adiciona, cada R^9 es metilo.

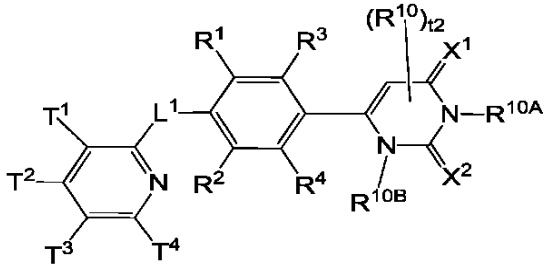
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1 o IA-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3},

hidroxilalquilo de C_{1-3}, y alilo. En una modalidad adicional, R^{9A} no es H.

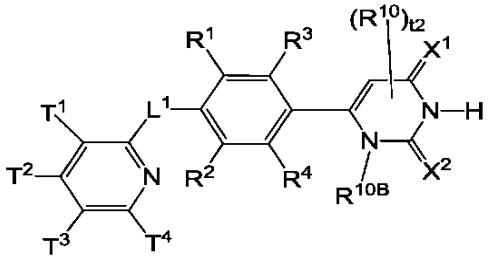
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1 o IA-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OS(=O)_2H$, $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2-OR^{15}$, y $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$. En aún una modalidad adicional, R^{9A} no es H.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1b}. En una modalidad adicional, X^1 es O. En otra modalidad adicional, X^2 es O. En aún una modalidad adicional, cada uno de X^1 y X^2 es O.

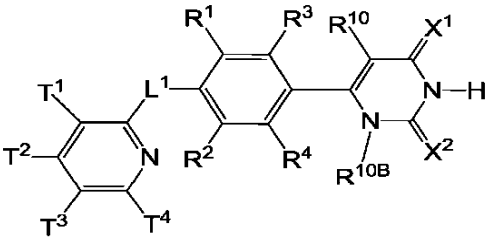
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, o IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10:



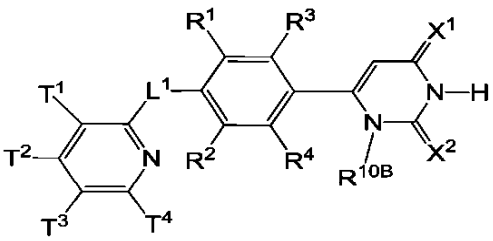
IB-1



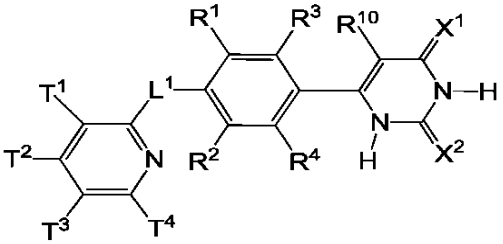
IB-2



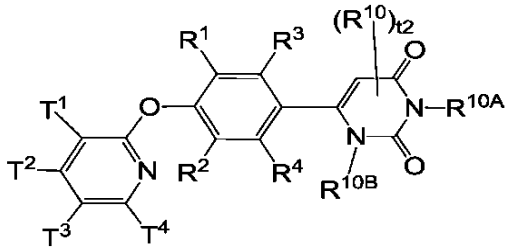
IB-3



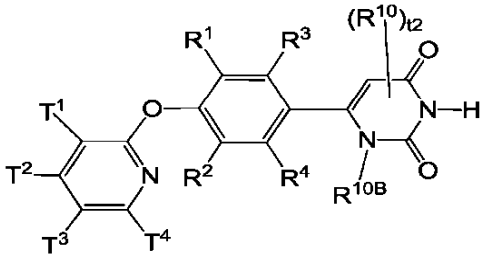
IB-4



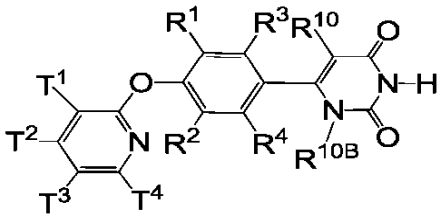
IB-5



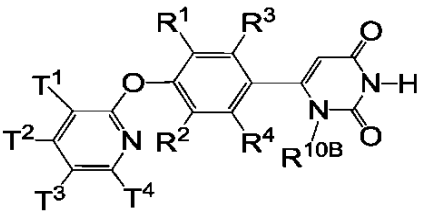
IB-6



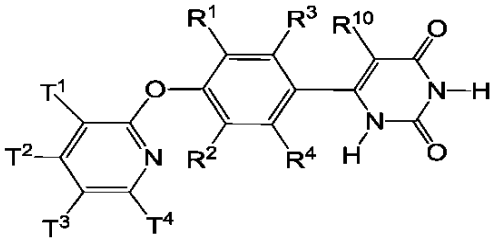
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención en donde Q^1 es $Q1^b$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención:

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

R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-4}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-$

OR^{15}, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$; y

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

En una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1b}, o en una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona

independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} es metilo.

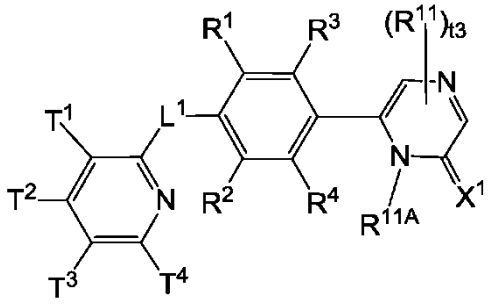
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, y alquenilo de C_{2-4} (por ejemplo, alilo). En una modalidad adicional, R^{10A} no es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1 o IB-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. En una modalidad adicional, R^{10A} se selecciona del grupo que consiste de H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OS(=O)_2H$, $-CH_2-OP(=O)(OH)_2$, $-CH_2-OR^{15}$, y $-CH_2-OC(=O)-R^{15}$. En aún una modalidad adicional, R^{10A} no es H.

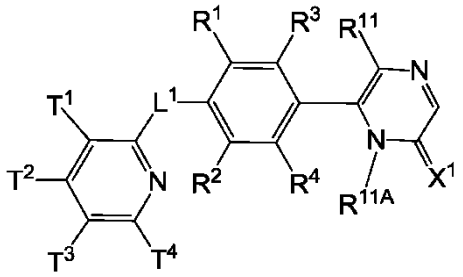
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es $Q1^c$. En una modalidad

adicional, X^1 es O.

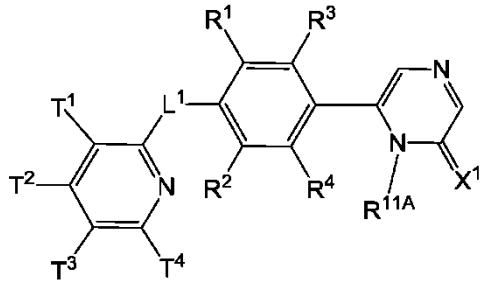
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6:



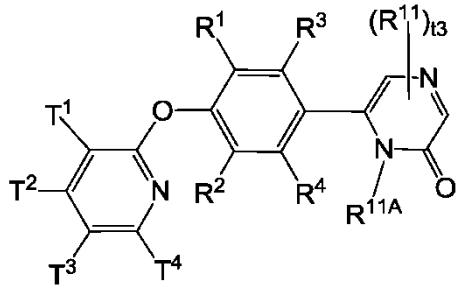
IC-1



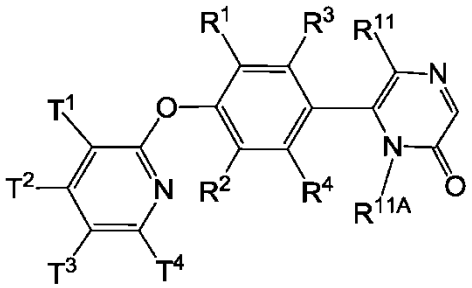
IC-2



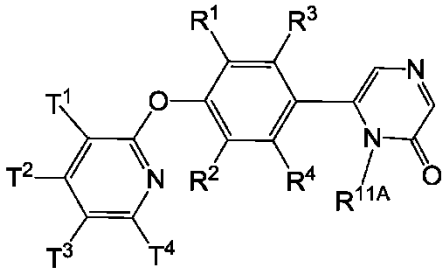
IC-3



IC-4



IC-5



IC-6.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención en donde Q^1 es $Q1^c$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención:

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y

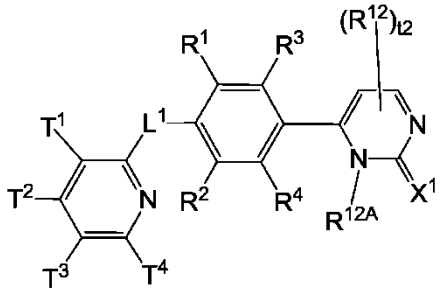
R^{11A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11A} se

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

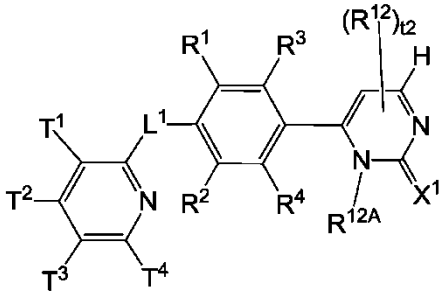
En una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es Q^{1c}, o en una modalidad adicional del compuesto anterior de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} es metilo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1d}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

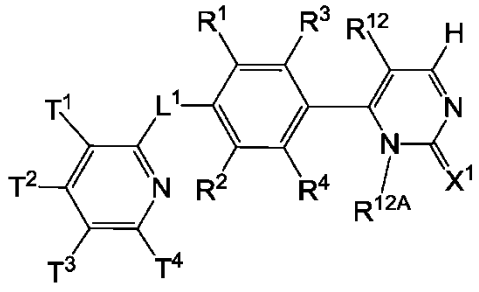
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10:



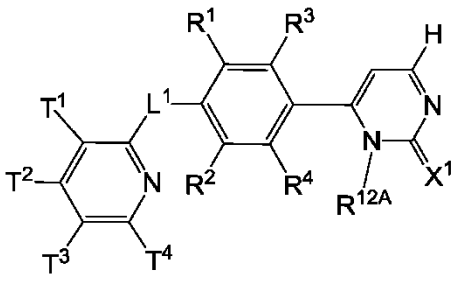
ID-1



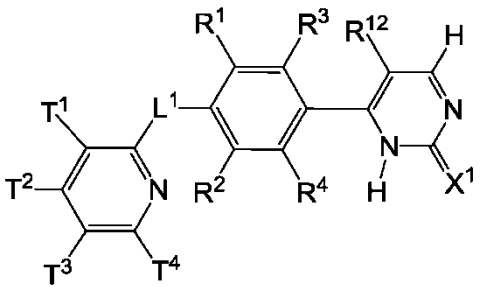
ID-2



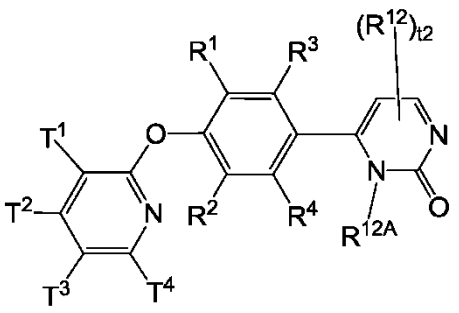
ID-3



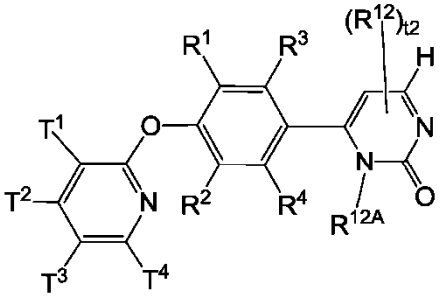
ID-4



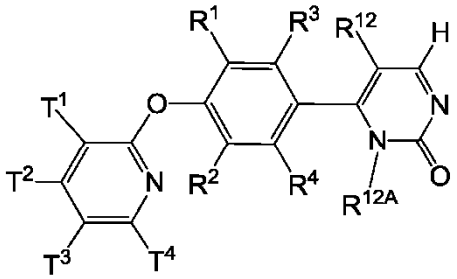
ID-5



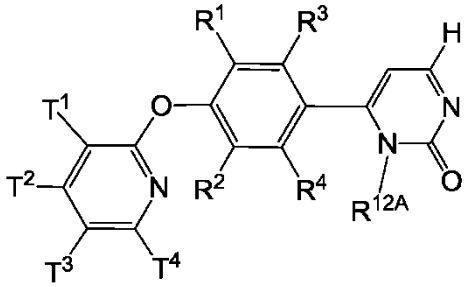
ID-6



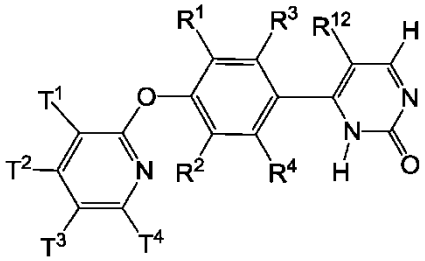
ID-7



ID-8



ID-9



ID-10.

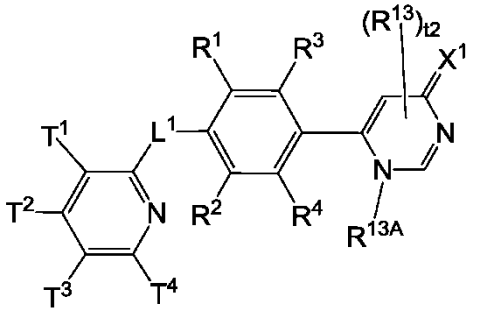
En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es $Q1^d$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y

ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4} y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{12A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^{12}

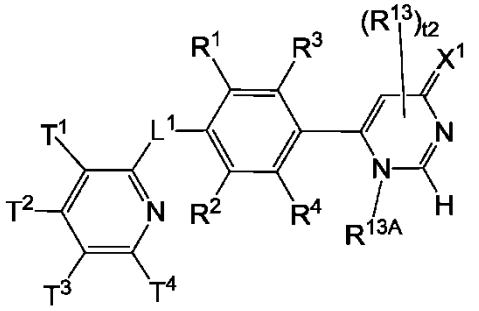
y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} es metilo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q^1 es Q^{1e}. En una modalidad adicional, X^1 es O.

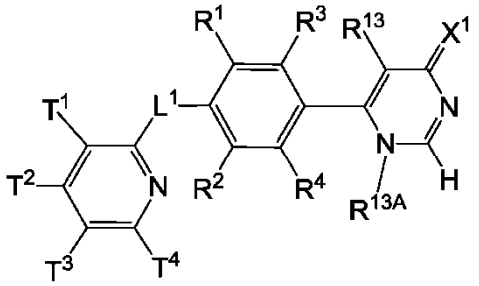
Una modalidad de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, o IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10:



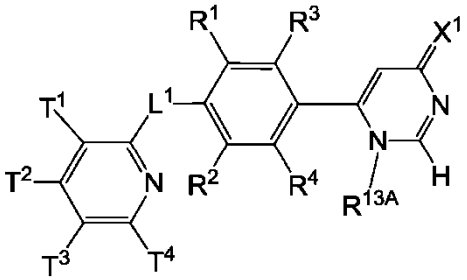
IE-1



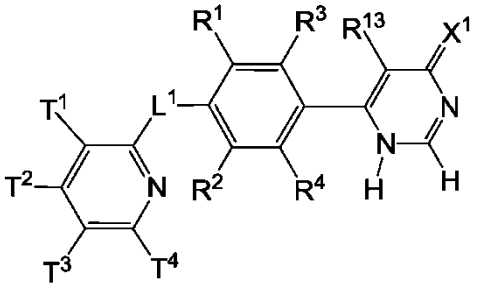
IE-2



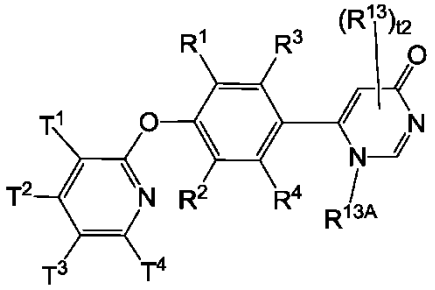
IE-3



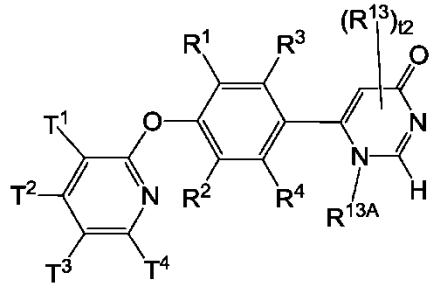
IE-4



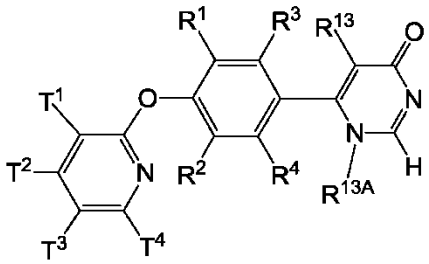
IE-5



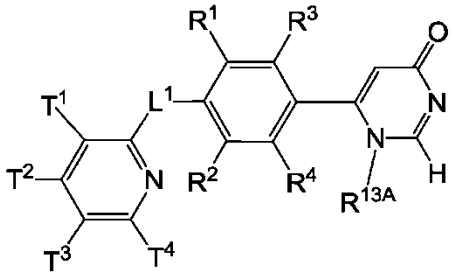
IE-6



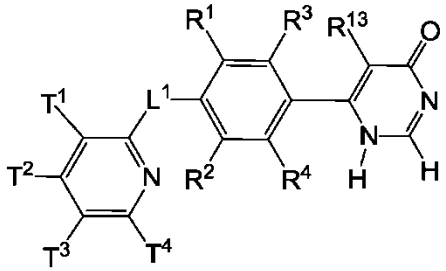
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde Q^1 es $Q1^e$, o en una modalidad de un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{1-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en

donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y R^{13A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y

ciclopropilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} es independientemente metilo o etilo. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10, es decir, un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, -C(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -C(=O)OH, y de C(=O)-O-(alquilo de C_{1-4}), en donde cada uno del alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^1

y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-4} de R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F). En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H o halógeno (por ejemplo, F). En aún una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^2 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, -alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4},

y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4} y alcoxi de C_{1-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, R^3 es H; y R^4 es H, halógeno, o metilo, en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}. En incluso una modalidad adicional, R^3 es H y R^4 es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de

R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F o de Cl); y cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, halógeno (por ejemplo, F o de Cl), CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de R^1, R^2, y R^3 es H, y R^4 es H, halógeno, o metilo. En aún una modalidad adicional, R^4 es H o metilo. En incluso una modalidad adicional, R^4 es metilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H, halógeno, -CN, metilo, o metoxi, en donde cada uno del metilo y metoxi se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; y R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forma un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los

anillos fusionados se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, -CN, -OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo. En una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H, halógeno, -CN, metilo, fluoroalquilo de C_{1-4}, metoxi, o fluoroalcoxi de C_1. En aún una modalidad adicional, R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forman un heteroarilo fusionado opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros. En incluso una modalidad adicional, cada uno de R^1 y R^3 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, y alcoxi de C_{1-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, y halocicloalquilo de C_{3-4}. En una modalidad adicional, al menos uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 es diferente de H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 es diferente de H. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y

haloalcoxi de C_{1-4}, en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4} y alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno y –OH. En aún una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En incluso una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, etilo, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, metoxi, etoxi, y haloalcoxi de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo de C_1, metoxi, y haloalcoxi de C_1. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, y haloalquilo de C_{1-4}.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se

selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} y haloalquilo de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, y haloalquilo de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 es haloalquilo de C_{1-2} (por ejemplo, fluoroalquilo de C_{1-2}).

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^1 se selecciona del grupo que consiste de metoxi, etoxi, y haloalcoxi de C_{1-2}. En una modalidad adicional, T^1 es haloalcoxi de C_{1-2} (por ejemplo, fluoroalcoxi de C_{1-2}).

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 es halógeno.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de C_{3-4} y halocicloalquilo de C_{3-4}. En una modalidad adicional, T^1 es de C_{3-4} cicloalquilo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4} y alquilo de C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno y –OH. En una modalidad adicional, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En aún una modalidad adicional, T^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, etilo, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, y haloalcoxi de C_{1-2}. En incluso una modalidad adicional, T^2 se selecciona

del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, y haloalquilo de C_1. En incluso una modalidad adicional, T^2 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, cicloalquilo de C_{3-4}, halocicloalquilo de C_{3-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}. En una modalidad adicional, T^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, y haloalquilo de C_1 (por ejemplo, fluoroalquilo de C_1). En aún una modalidad adicional, T^3 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^4 es H, halógeno, metilo, $-CH_2OH$, o haloalquilo de C_1. En una modalidad adicional, T^4 es H o F. En aún una modalidad adicional, T^4 es H.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I

(por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, metilo, haloalquilo de C_1, $-CH_2OH$, ciclopropilo, metoxi, y haloalcoxi de C_1; y T^4 es H. En aún una modalidad adicional, cada uno de T^1, T^2, y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), metilo, fluoroalquilo de C_1 (por ejemplo, CF_3 o CHF_2), $-CH_2OH$, ciclopropilo, metoxi, y fluoroalcoxi de C_1 (por ejemplo, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$); y T^4 es H. En incluso una modalidad adicional, T^1 es diferente de H y al menos uno de T^2 y T^3 es H. En una modalidad adicional, cada uno de T^2 y T^3 es H

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se

selecciona del grupo que consiste de halógeno (F, Cl, Br, o I), metilo, $-CH_2OH$, fluoroalquilo de C_1 (por ejemplo, CF_3 o de CHF_2), metoxi, fluoroalcoxi de C_1 (por ejemplo, $-OCF_3$ o $-OCHF_2$), ciclopropilo, y fluorociclopropilo; y cada uno de T^2, T^3, y T^4 es H

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un compuesto de una de las Fórmulas IA-1 a IA-10, IB-1 a IB-10, IC-1 a IC-6, ID-1 a ID-10, e IE-1 a IE-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, uno de T^2 y T^3 es H y el otro no es H. En otra modalidad adicional, T^2 es H y T^3 no es H. Aún en otra modalidad adicional, T^2 no es H y T^3 es H.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

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

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-2 o una

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

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-6 o una sal del mismo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-6 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-7 o una

sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-8 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-9 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-10 o una sal del mismo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-1 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-2 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-3 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-4 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-5 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-6 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-7 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I

o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-8 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-9 o una sal del mismo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, o IA-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo

de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula

IA-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IA-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo

que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IB-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 o IC-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-1 o una sal del mismo.

En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IC-5 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, o ID-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se

selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto

de la Fórmula ID-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula ID-10 o una sal del mismo.

En una modalidad de un compuesto de la Fórmula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, o IE-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno (por ejemplo, F); cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H, F, Cl, CN, o metilo en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}; T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y halociclopropilo; cada uno de T^2 y T^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-2}, haloalquilo de C_{1-2}, hidroxilalquilo de C_{1-2}, alcoxi de C_{1-2}, haloalcoxi de C_{1-2}, ciclopropilo, y

halociclopropilo; y T^4 es H. En una modalidad adicional, cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo; cada uno de R^1 y R^2 es H; R^3 es H; y R^4 es metilo. En aún una modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-1 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-2 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-3 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-4 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-5 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-6 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-7 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-8 o una sal del mismo. En aún otra modalidad adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-9 o una sal del mismo. En aún otra modalidad

adicional, el compuesto o una sal del mismo es un compuesto de la Fórmula IE-10 o una sal del mismo.

En una modalidad, la invención también proporciona uno o más de los compuestos descritos en los Ejemplos 1-81 en la sección de Ejemplos del tema de aplicación, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los *N*-óxidos.

Una modalidad de la presente invención proporcionan un compuesto seleccionado de:

(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)-piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-

metilofenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanilo]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilofenil)-4,6-dimetilopiridazin-3(2*H*)-ona;

(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-

dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilopirazin-2(1*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilopirimidin-2(1*H*)-ona; y

1-ciclopropilo-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilofenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de la Fórmula I (que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas). De acuerdo con una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y opcionalmente comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente efectiva de) un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), opcionalmente comprende un portador farmacéuticamente aceptable y,

opcionalmente, al menos un agente adicional medicinal o farmacéutico (tal como un agente antipsicótico o anti-esquizofrenia descrito a continuación). En una modalidad, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anti-esquizofrenia como se describe a continuación.

El portador farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier portador o excipiente farmacéutico convencional. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargadores inertes, agua y diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo para la administración oral, las tabletas que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo útiles para propósitos de tableteado. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina de carga

suave y dura. Ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elíxires para la administración oral, el compuesto activo en la presente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o tintes, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica, por ejemplo, puede encontrarse en una forma adecuada para la administración oral como una tableta, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión, para su inyección adicional como una solución, suspensión o emulsión estéril, para su administración tópica como un ungüento o crema o para su administración rectal como un supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones de propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Tales formas de dosificación pueden regularse apropiadamente, si se desea.

La composición farmacéutica puede ser en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración simple de dosificaciones precisas. Alguien con experiencia ordinaria en la técnica apreciará que la composición puede formularse en dosificaciones sub-terapéuticas tales como múltiples dosis.

En una modalidad, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) son moduladores D1. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula I es un agonista D1 [es decir, unir (que tiene afinidad por) y activar los receptores D1]. En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista D1 completo de referencia, un compuesto de la Fórmula I es un superagonista (es decir, un compuesto, es decir, capaz de producir una respuesta máxima mayor que el agonista D1 endógeno, dopamina, para un receptor D1, y de este modo mostrar una eficacia de más de alrededor de 100%, por ejemplo 120%). En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista completo de

referencia, un compuesto de la Fórmula I es un agonista D1 completo (es decir, que tiene una eficacia de alrededor de 100%, por ejemplo, 90%-100%, comparado con aquel de dopamina). En algunas modalidades, utilizando dopamina como un agonista D1 completo de referencia, un compuesto de la Fórmula I es un agonista parcial [es decir, un compuesto que sólo tiene efecto parcial (es decir, menos de 100%, por ejemplo 10%-80% o 50%-70%) en un receptor D1 en relación con el agonista completo, dopamina, aunque se une y activa un receptor D1]. Un agonista D1 (que incluye superagonista, agonista completo, y agonista parcial) puede agonizar o parcialmente agonizar una actividad de D1. En algunas modalidades, el EC_{50} de un compuesto de la Fórmula I con respecto a D1 es menos de alrededor de 10 µM, 5 µM, 2 µM, 1 µM, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, o 1 nM.

La presente invención proporciona además un método para modular (tal como agonizar o parcialmente agonizar) una actividad del receptor D1 (cualquiera de *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto (que incluyen incubar) el receptor D1 con un compuesto de la Fórmula I (tal como uno seleccionado de los Ejemplos 1-81), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar un trastorno mediado por D1 (o asociado a D1), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) efectiva en modular (agonizar o parcialmente agonizar) D1.

Los compuestos de la Fórmula I utilizado para el tratamiento de un trastorno mediado por D1 también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Los trastornos D1 mediados (o asociados D1) incluyen *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; disquinesia tardía; enfermedad de Parkinson (que incluyen por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con PD); trastornos cognitivos (que incluyen amnesia, declive cognitivo relacionado con la edad, demencia [por ejemplo, demencia senil, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con VIH, demencia asociada con Huntington, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia relacionada con fármaco (por ejemplo, demencia asociada con terapia de farmacoterapia tal

como terapia antagonista D2)], delirio, y discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con AD o discapacidad cognitiva asociada con PD), y discapacidad cognitiva media); corea/corea de Huntington; y síndrome de pierna de Restless (RLS)]; *trastornos* psiquiátricos [tales como discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con terapia de farmacoterapia (por ejemplo, terapia antagonista D2)); ansiedad (que incluye trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés post-traumático, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno ficticio (que incluyen manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos/impulsividad (que incluyen juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastorno del estado de ánimo (que incluye trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión postparto, y depresión resistente al tratamiento (TRD)); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos [que incluyen esquizofrenia (que incluyen, por ejemplo, síntomas

cognitivos y negativos en esquizofrenia), trastornos esquizoafectivos, esquizofreniformes, y trastorno delirante]; dependencia de abuso de sustancias y fármacos (que incluyen dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetaminas, adicción a cocaína, dependencia a la nicotina, y síndrome de resistencia a fármacos); recaída por abuso de fármacos, trastornos de alimentación (que incluyen anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, comer en exceso, hiperfagia, y pagofagia); trastorno del espectro de autismo (por ejemplo, autismo); apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno afectivo estacional, y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastornos de déficit de atención, trastorno hiperactivo de déficit de atención (ADHD), trastorno de comportamiento, y autismo)], *trastornos endócrinos* (tales como hiperprolactinemia), u otros trastornos que incluyen somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil, disfunción sexual post-SSRI), dolor, migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia,

enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión), falla cardiaca congestiva, hipotonia postoperatoria ocula, trastornos del sueño, y síndrome de serotonina.

Otra modalidad de la invención proporciona un método para tratar *trastornos neurológicos* [tales como síndrome de Tourette; disquinesia tardía; enfermedad de Parkinson; trastornos cognitivos {que incluyen amnesia, demencia senil, demencia asociada con VIH, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con Huntington, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármaco (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con terapia antagonista D2), delirio, y discapacidad cognitiva media)}; RLS; y enfermedad/corea de Huntington], *trastornos pisquiátricos* [tales como ansiedad (que incluyen trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés post-traumático y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno ficticio (que incluyen manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos/impulsividad (que incluyen juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastorno del estado de ánimo (que incluyen trastorno I bipolar, trastorno II bipolar, manía, estado afectivo mixto,

depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, y depresión postparto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (que incluyen esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, esquizofreniformes, y trastorno delirante); dependencia al fármaco (que incluyen dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetaminas, adicción a cocaína, dependencia a la nicotina, y síndrome de resistencia a fármacos); trastornos de alimentación (que incluyen anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, hiperfagia, y fagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastornos de déficit de atención, trastorno hiperactivo/déficit de atención, trastorno de comportamiento, y autismo)], o *trastornos endócrinos* (tales como hiperprolactinemia) en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar un trastorno en un mamífero (por ejemplo, un humano), cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno se selecciona a partir de esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia), discapacidad cognitiva [por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, discapacidad cognitiva asociada con AD, discapacidad cognitiva asociada con PD, discapacidad cognitiva asociada con terapia de farmacoterapia (por ejemplo, terapia antagonista D2), y discapacidad cognitiva media], trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), impulsividad, juego compulsivo, un trastorno de alimentación (por ejemplo, anorexia, bulimia, trastorno de ingesta compulsiva, comer en exceso, hiperfagia, y fagofagia), trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia (por ejemplo, demencia senil, demencia asociada con VIH, demencia de Alzheimer, demencia de cuerpo de Lewy, demencia vascular, o demencia frontotemporal), síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión relacionada con la edad), trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar,

apatía crónica, anhedonia, fatiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual (por ejemplo, disfunción eréctil o disfunción sexual post-SSRI), migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos in esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia) o psicosis en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero (por ejemplo, un humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar esquizofrenia (por ejemplo, síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia) en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para el tratamiento de discapacidad cognitiva [por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, discapacidad cognitiva asociada con AD, o discapacidad cognitiva asociada con PD] en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar AD (por ejemplo, tratar la discapacidad cognitiva asociada con AD), PD (por ejemplo, tratar la discapacidad cognitiva asociada con PD), RLS, depresión, o MDD en un mamífero, por ejemplo un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente se refiere a esa cantidad del compuesto (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) la cual se administra para aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que es tratado. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia), una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a esa cantidad que tiene el efecto de aliviar hasta cierto grado (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, esquizofrenia, o síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, o discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia).

El término "tratar", como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, significa retroceder, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o padecimiento al cual tal término aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o padecimiento. El término "tratamiento", como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar como "tratar" se define en la presente. El término "tratar"

también incluye tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

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

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

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un bolo simple, diversas dosis divididas pueden administrarse durante el tiempo o la dosis puede reducirse o incrementarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular las composiciones parenterales en la forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a

unidades físicamente discretas ubicadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria de la invención se dictan por una variedad de factores tales como las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular a lograrse. En una modalidad de la presente invención, los compuestos de la Fórmula I pueden utilizarse para tratar humanos.

Deberá observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y severidad del padecimiento a ser aliviado, y pueden incluir dosis simples o múltiples. Deberá entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en la presente sólo son ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reclamada. Por ejemplo, las dosis pueden

ajustarse basadas en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, los cuales pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. De este modo, la presente invención abarca aumento de dosis intra-pacientes como se determina por el técnico experimentado. Al determinar las dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del quimioagente terapéutico es bien conocido en la técnica relevante y deberá entenderse para abarcarse por el técnico con experiencia una vez de proporcionada las enseñanzas descritas en la presente.

La cantidad del compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada dependerá del sujeto que es tratado, la severidad del trastorno o padecimiento, la proporción de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Generalmente, una dosificación efectiva en el intervalo de alrededor de 0.0001 a alrededor de 50 por kg de peso corporal por día, por ejemplo alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg/día, en dosis simples o divididas. Para un humano de 70 kg, esto puede ser una cantidad de alrededor de 0.007 mg a alrededor de 3500 mg/día, por ejemplo alrededor de 0.7 mg a alrededor de 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de

dosificación debajo del límite inferior del margen anterior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos incluso las dosis más grandes pueden emplearse sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, una proporción de tales dosis más grandes primero se dividen en varias dosis más pequeñas para su administración a través de todo el día.

Como se utiliza en la presente, el término "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anti-esquizofrenia), ya sea de manera secuencial o simultáneamente.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse de manera secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una forma de dosificación simple. De acuerdo con, la presente invención también se incluyen composiciones farmacéuticas que comprende

una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la Fórmula I (que incluye un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido); (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Diversos agentes farmacéuticamente activos pueden seleccionarse para su uso junto con los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), dependiendo de la enfermedad, trastorno, o padecimiento a tratarse. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden utilizarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) inhibidores de acetilcolinesterasa tales como clorhidrato donepezilo (ARICEPT, MEMAC); o antagonistas del receptor A_{2A} de Adenosina tales como Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348;

(ii) amiloide-ß (o fragmentos del mismo), tales como conjugados $Aß_{1-15}$ para desplazar el epítopo de unión DR HLA (PADRE) y ACC-001 (Elan/Wyeth);

(iii) anticuerpos para amiloide-ß (o fragmentos del

mismo), tal como bapineuzumab (también conocido como AAB-001) y AAB-002 (Wyeth/Elan);

(iv) agentes de inhibición o reducción amiloide (que incluyen aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilización amiloide,) tales como producción de colostrinina y bisnorcimserina (también conocido como BNC);

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgicos tal como clonidina (CATAPRES);

(vi) agentes de bloqueo del receptor beta-adrenérgico (bloqueadores beta) tales como carteolol;

(vii) anticolinérgicos tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP);

(viii) anticonvulsivos tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL);

(ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (también conocidos como SM-13496; Dainippon Sumitomo);

(x) bloqueadores del canal de calcio tales como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL);

(xi) inhibidores de catecol *O*-metiltransferasa (COMT) tales como tolcapona (TASMAR);

(xii) estimulantes del sistema nervioso central tales como cafeína;

(xiii) corticosteroides tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONA);

(xiv) agonistas del receptor de dopamina tales como apomorfina (APOKYN);

(xv) antagonistas de receptor de dopamina tales como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINA, antagonista D2 de dopamina tal como quetiapina);

(xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina tales como maleato de nomifensina (MERITAL);

(xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO);

(xviii) antagonistas de histamina 3 (H_3) tales como ciproxifan;

(xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (también conocidos como copolímero 1; COPAXONE);

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX);

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

(xxii) levodopa (o su metil o etiléster), sola o en combinación con un inhibidor DOPA descarboxilasa (por

ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));

(xxiii) antagonistas del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA);

(xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) tales como selegilina (EMSAM);

(xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente el subtipo M1) tales como cloruro de betanecol (DUVOID, URECOLINA);

(xxvi) fármacos de neuroprotección tales como oxima de 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona;

(xxvii) agonistas del receptor nicotínico tales como epibatidina;

(xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina) tales como atomoxetina (STRATTERA);

(xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, inhibidores PDE9 tales como BAY 73-6691 (Bayer AG) e inhibidores PDE 10 (por ejemplo, PDE10A) tales como papaverina;

(xxx) otros inhibidores PDE que incluyen (a) inhibidores PDE1 (por ejemplo, vinpocetina), (b) inhibidores

PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)), (c) inhibidores PDE4 (por ejemplo, rolipram), y (d) inhibidores PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO));

(xxxi) quinolinas tales como quinina (que incluyen sus sales de clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y gluconato);

(xxxii) inhibidores β-secretasa tales como WY-25105;

(xxxiii) inhibidores γ-secretasa tales como LY-411575 (Lilly);

(xxxiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A ($5\text{-}HT_{1A}$) tales como espiperona;

(xxxv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 ($5\text{-}HT_4$) tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 ($5\text{-}HT_6$) tales como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

(xxxvii) inhibidores de recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina 3 (NT-3),

cardiotrofina 1, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de glial (GDNF), y agentes que estimulan la producción de los factores Tróficos, tales como propentofilina;

y similares.

El compuesto de la Fórmula I (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se utiliza opcionalmente en combinación con otro agente activo. Tal agente activo puede, por ejemplo, ser un antipsicótico atípico o un agente anti-enfermedad de Parkinson o un agente de anti-Alzheimer. En consecuencia, otra modalidad de la invención proporciona métodos para tratar un trastorno mediado por D1 (por ejemplo, un trastorno neurológico y psiquiátrico asociado con D1), que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I (que incluye un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el *N*-óxido) y además comprende administrar otro agente activo.

Como se utiliza en la presente, el término "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, diferente del compuesto de la Fórmula I (incluyendo o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo) es decir, útil para el tratamiento de un trastorno del sujeto. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antidepresivos, antipsicóticos (tales como anti-esquizofrenia), anti-dolor, anti-enfermedad de Parkinson, anti-LID (disquinesia inducida por levodopa), anti-Alzheimer y anti-ansiedad. Ejemplos de clases particulares de antidepresivos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (los SSRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de monoamina oxidasa (las MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (las RIMA), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (las SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas α-adreno-receptores, y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina,

protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Ejemplos de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina. Ejemplos de inhibidores de monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina, y tranilociclopramina. Ejemplos de inhibidores reversibles de monoamina oxidasa adecuados incluyen moclobemida. Ejemplos de inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen venlafaxina. Ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Ejemplos de agentes anti-Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor NMDA tales como memantina; e inhibidores de colinesterasa tales como donepezilo y galantamina. Ejemplos de clases adecuadas de agentes anti-ansiedad que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen benzodiacepinas y agonistas o antagonistas de serotonina 1A (5-HT1A), especialmente agonistas parciales de 5-HT1A, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiacepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, y prazepam. Agonistas o

antagonistas del receptor 5-HT1A adecuados incluyen buspirona, flesinoxan, gepirona, e ipsapirona. Antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y quetiapina. Agonistas de nicotina acetilcolina incluyen isproniclina, vareniclina y MEM 3454. Agentes anti-dolor incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida. Ejemplos de agentes de anti-enfermedad de Parkinson incluyen L-DOPA (o su meti o etiléster), un inhibidor DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), un antagonista receptor de Adenosina A_{2A} [por ejemplo, Preladenant (SCH 420814) o SCH 412348], benserazida (MADOPAR), α-metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o *m*-hidroxibencilhidracina), un agonista de dopamina [tal como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedilo (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), y sarizotan], un inhibidor de monoamina

oxidasa (MAO) [tal como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (L-deprenilo, ELDEPRILO, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilocipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORILO, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocidos como telepatina o banasterina), harmalina, linezolida (ZYVOX, ZYVOXID), y pargiloina (EUDATIN, SUPIRDIL)], un inhibidor de catecol *O*-metiltransferasa (COMT) [tal como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona], un antagonista receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) [tal como amantadina (SYMMETREL)], anticolinérgicos [tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenhidramina (BENADRIL), ofenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), diciclovérina (BENTILO, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXITROL), bromuro de pentienato, propantelina

(PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL)], o una combinación de los mismos. Ejemplos de agentes anti-esquizofrenia incluyen ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona.

Como se observa en lo anterior, los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes anti-esquizofrenia adicionales que se describen en la presente. Cuando se utiliza una terapia de combinación, uno o más agentes anti-esquizofrenia adicionales puede administrarse secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra modalidad, el agente anti-esquizofrenia adicional se

administra al mamífero (por ejemplo, un humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención (o un *N*-óxido del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior).

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de esquizofrenia en un mamífero, que incluye un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), como se define en lo anterior (que incluye hidratos, solvatos y polimorfos del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (por ejemplo uno a tres) agentes anti-esquizofrenia tales como ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina, o iloperidona, en donde las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un total son terapéuticamente efectivos para tratar la esquizofrenia.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero (que incluye discapacidad cognitiva asociada con PD), que incluye un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo), como se define en lo anterior (que incluyen hidratos, solvatos y polimorfos del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), en combinación con uno o más (por ejemplo uno a tres) agentes anti-enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA, en donde las cantidades del agente activo y la combinación cuando se toman como un total son terapéuticamente efectivos para tratar la enfermedad de Parkinson.

Deberá entenderse que los compuestos de la Fórmula I representados en lo anterior no se limitan a un estereoisómeros particular (por ejemplo, enantiómero o atropisómero) mostrado, pero también incluye todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención, que incluyen sales de los mismos, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden Sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que pueden seleccionarse fácilmente por alguien con experiencia

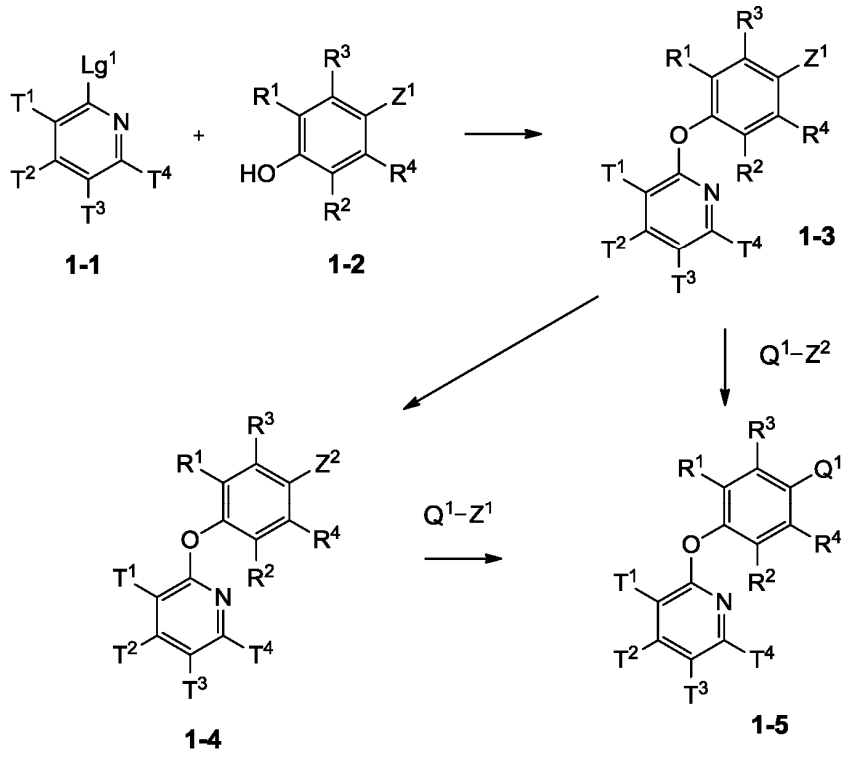
ordinaria en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados sustancialmente pueden no ser reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas en las cuales las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los solventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por el técnico experimentado.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos de protección adecuados, puede determinarse fácilmente por alguien con experiencia en la técnica. Puede encontrarse la química de grupos de desprotección, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorearse por medio espectroscópico, tal como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masa, o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

Los compuestos de la Fórmula I e intermediarios de los mismos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y discusión acompañante. A menos que se indique de otro modo, R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, R^{10}, R^{10B}, R^{11}, R^{11A}, T^{1}, T^{2}, T^{3}, T^{4}, Q^{1}, y X^{1}, y la Fórmula I estructural en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se definen en lo anterior. En general, los compuestos de esta invención pueden hacerse por procesos que incluyen procesos análogos a aquellos conocidos en las técnicas químicas, en particular teniendo en cuenta la descripción provista en la presente. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención e intermediarios de los mismos se proporcionan como

características adicionales de la invención y se ilustran por los siguientes esquemas de reacción. Otros procesos se describen en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos provistos en la presente (que incluyen la descripción correspondiente) sólo son para ilustración, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.



Esquema 1

El Esquema 1 se refiere a la preparación de los compuestos de la Fórmula **1-5** (es decir, los compuestos de la Fórmula I en donde L^1 es O). Haciendo referencia al Esquema

1, los compuestos de la Fórmula **1-1** [donde Lg^1 es un grupo saliente adecuado tal como halo (por ejemplo, F, Cl o Br)] y **1-2** [en donde Z^1 puede ser, por ejemplo, halógeno (por ejemplo, Br o I) o trifluorometansulfonato (triflato)] se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **1-3** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **1-1** con un compuesto de la Fórmula **1-2** bajo condiciones adecuadas. El acoplamiento puede acompañarse, por ejemplo, al calentar una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1-1** con un compuesto de la Fórmula **1-2** en la presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, en un solvente apropiado, tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Alternativamente, puede emplearse un acoplamiento (tal como utilizar un catalizador de paladio o cobre) catalizado por metal para acompañar el acoplamiento anterior. En esta variante del acoplamiento, puede calentarse una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1-1** y un compuesto de la Fórmula **1-2** en la presencia de una base (tal como Cs_2CO_3), un catalizador de metal [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$], y un ligando [tal como 1,1'-binaftalen-2,2'-

diilbis(difenilfosfano) (BINAP)] en un solvente apropiado, tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de la Fórmula **1-3** posteriormente puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^2 [en donde Z^2 puede ser Br; $B(OH)_2$; $B(o)_2$ en donde cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-6}, o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual se unen, forma un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de C_{1-6}; una porción de trialquilestaño; o similar] por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal (tal como utilizar un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de la Fórmula l. Los compuestos de las Fórmulas Q^1-Z^2 se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente o por métodos análogos para aquello descrito en la técnica química. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** (en donde Z^2 se define como en lo anterior). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br o I) puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** [en donde Z^2 es $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ en donde cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-6}, o en donde los dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual se

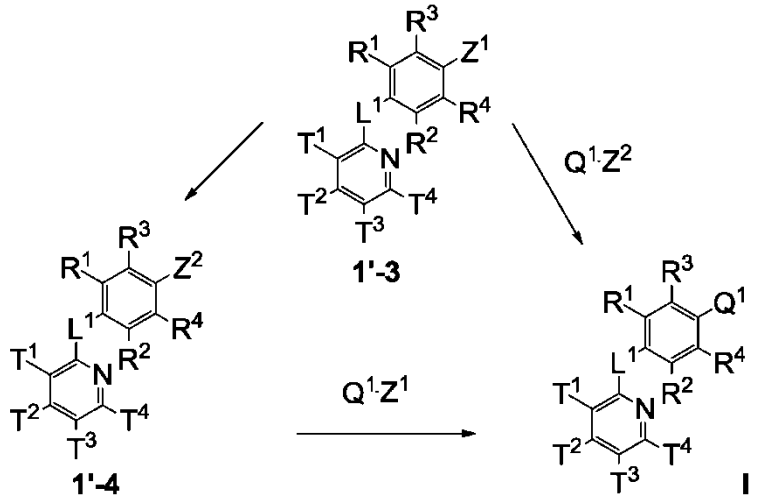
unen, forman un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de C_{1-6}] por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. En este ejemplo, esta reacción puede acompañarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, una base adecuada (tal como acetato de potasio), y un catalizador de paladio {tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)} en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. En otro ejemplo, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **1-4** (en donde Z^2 es una porción de trialquilestaño) por métodos alternos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. En este ejemplo, esta reacción puede acompañarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es halógeno tal como Br) con un hexaalquildistanano (tal como hexametildistannano) en la presencia de un catalizador de paladio [tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)] en un

solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Un compuesto de la Fórmula **1-4** entonces puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^1 (en donde Z^1 se define como en lo anterior) por una reacción de acoplamiento catalizada por metal (tal como utilizar un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de la Fórmula I. Los compuestos de las Fórmulas Q^1-Z^1 se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente o por métodos análogos para aquello descrito en la técnica química. El tipo de reacción empleada depende de la selección de Z^1 y Z^2. Por ejemplo, cuando Z^1 es halógeno o triflato y el reactivo Q^1-Z^2 es un éster de ácido borónico o éster borónico, puede utilizarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; A. F. Littke et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028]. En algunas modalidades específicas, un yoduro, bromuro, o triflato aromático de las Fórmulas **1-3** se combina con un éster borónico o de ácido borónico arilo o heteroarilo borónico de la Fórmula Q^1-Z^2 y una base adecuada, tal como fosfato de potasio, en un solvente orgánico adecuado tal como tetrahidrofurano (THF). Se agrega un catalizador de paladio, tal como el

precatalizador S-Phos {también conocido como el aducto de cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-*ter*-butilmetiléter}, y la mezcla de reacción se calienta. Alternativamente, cuando Z^1 es halógeno o triflato y Z^2 es trialquilestaño, puede emplearse un acoplamiento de Stille [V. Farina et al., Or*ganic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es Br, I, o triflato) puede combinarse con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^2 (en donde el compuesto Q^1-Z^2 es un compuesto de estanano Q^1) en la presencia de un catalizador de paladio, tal como diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II), en un solvente orgánico adecuado tal como tolueno, y la reacción puede calentarse. Donde Z^1 es Br, I, o triflato y Z^2 es Br o I, puede utilizarse un acoplamiento de Negishi [E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648]. Más específicamente, un compuesto de la Fórmula **1-3** (en donde Z^1 es Br, I, o triflato) puede transmetalarse por tratamiento con equivalentes 1 a 1.1 de un reactivo de alquil-litio seguido por una solución de 1.2 a 1.4 equivalentes de cloruro de zinc en un solvente apropiado tal como THF a una temperatura que oscila de −80°C a −65°C. Después del calentamiento a una

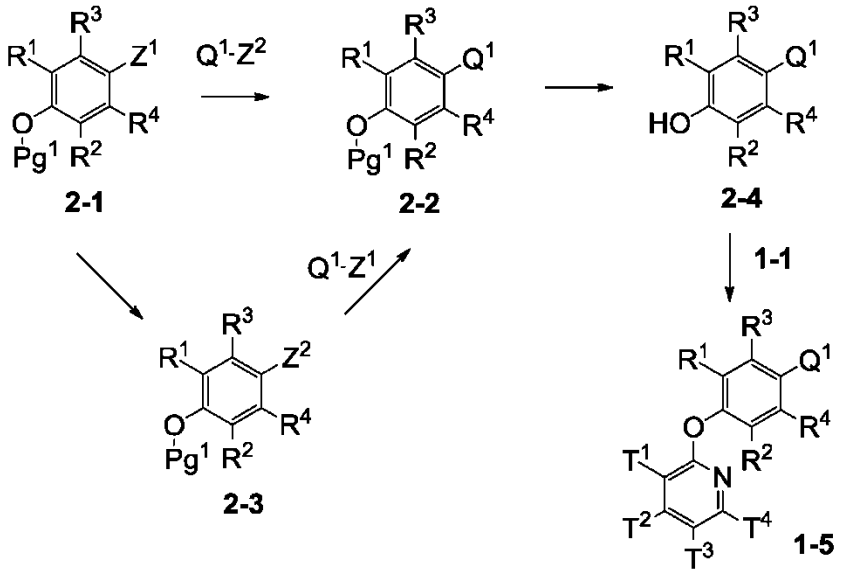
temperatura entre 10°C y 30°C, la mezcla de reacción puede tratarse con un compuesto de la Fórmula Q^1-Z^2 (en donde Z^2 es Br o I), y calentarse de 50°C a 70°C con adición de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La reacción puede llevarse a cabo durante tiempos que oscilan de 1 a 24 horas para producir el compuesto de la Fórmula 1-5.

Esquema 1'



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

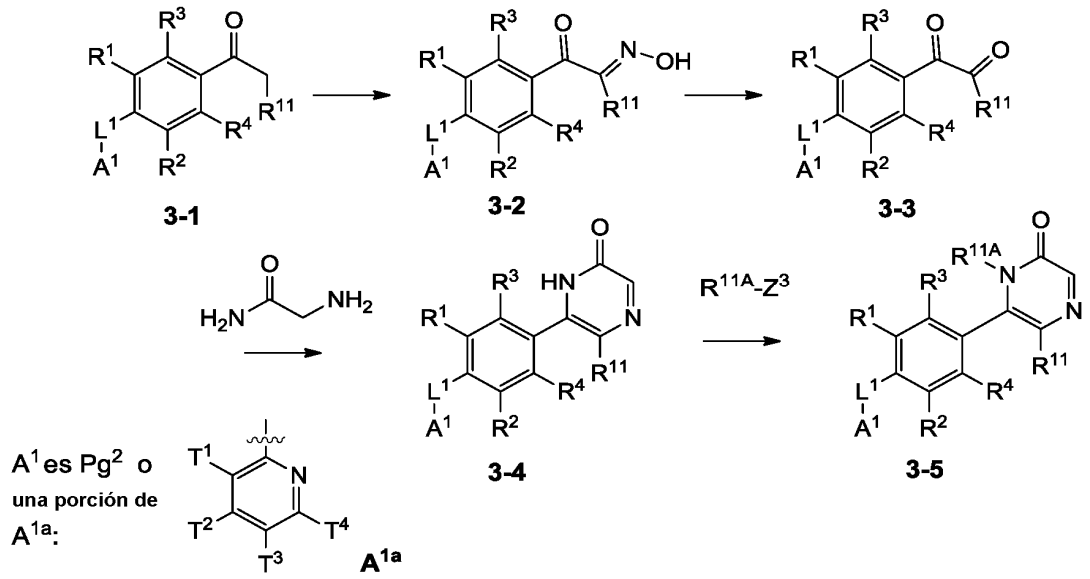
Esquema 2



El Esquema 2 también se refiere a la preparación de los compuestos de la Fórmula 1-5. Haciendo referencia al Esquema 2, los compuestos de la Fórmula 1-5 pueden prepararse utilizando transformaciones químicas análogas para aquello descrito en el Esquema 1, pero con un diferente ordenamiento para las etapas. Los compuestos de la Fórmula 2-1 [en donde Pg^1 es un grupo protector adecuado tal como metilo, bencilo, tetrahidropiranilo (THP), o *ter*-butildimetilo (TBS)] se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **2-1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **2-2** ya sea directamente o después de la

conversión en un compuesto de la Fórmula **2-3** utilizando métodos análogos para aquello descrito en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **2-2** también puede desprotegerse, utilizando condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg^1, para obtener un compuesto de la Fórmula **2-4**, que a la vez puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1-1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **1-5**. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1-3** en el Esquema 1.

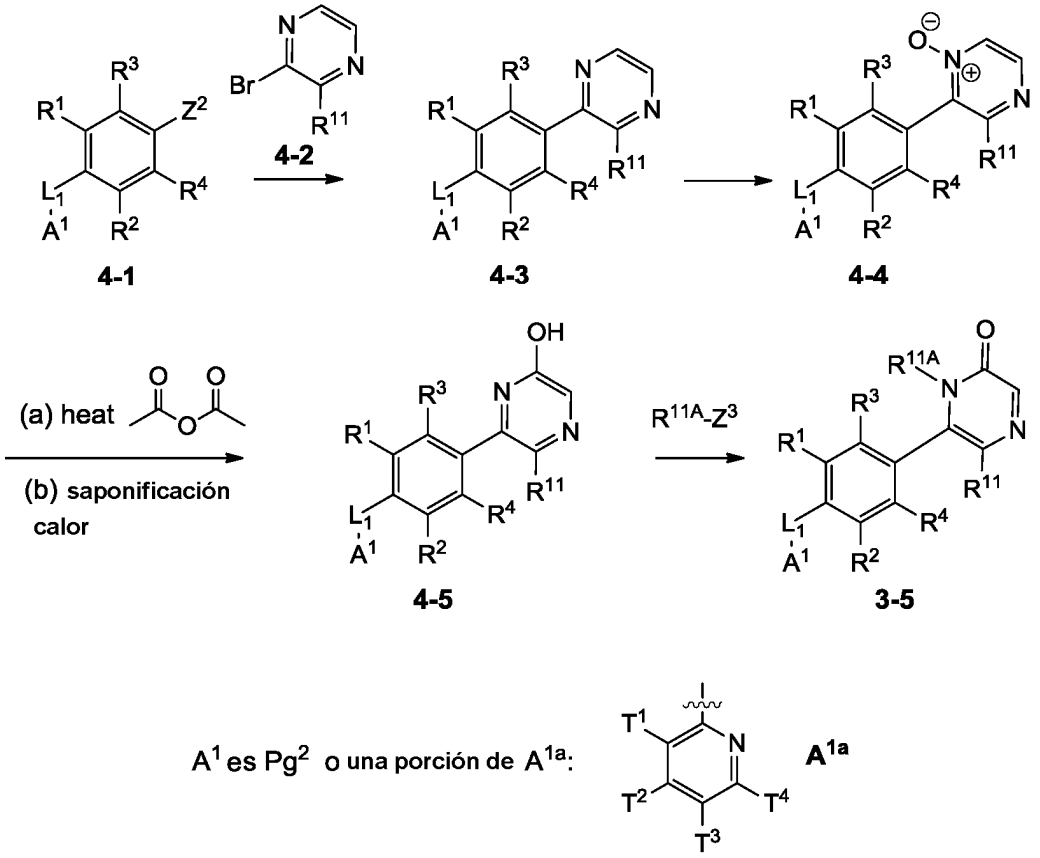
Esquema 3



El Esquema 3 se refiere a una preparación de un

compuesto de la Fórmula **3-5** en donde A^1 es una porción de las Fórmulas A^{1a} o un grupo protector adecuado Pg^2. (por ejemplo, metilo, bencilo, THP, o TBS). Haciendo referencia al Esquema 3, los compuestos de las Fórmulas **3-1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **3-2** puede prepararse al hacer reaccionar una arilcetona de las Fórmulas **3-1** con un nitrito de alquilo (por ejemplo, nitrito de isoamilo) en la presencia de un ácido (tal como ácido clorhídrico). La oxima resultante de las Fórmulas **3-2** puede convertirse en la dicetona de las Fórmulas **3-3** después del tratamiento con formaldehído (o su equivalente tal como metaformaldehído o poliformaldehído) en la presencia de un ácido (tal como una solución de ácido clorhídrico acuosa). Las dicetonas de las Fórmulas **3-3** pueden hacerse reaccionar con glicinamida o una sal de las mismas (tal como una sal de ácido acético) en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio para obtener pirazinonas de las Fórmulas **3-4**. La alquilación del nitrógeno de pirazinona para obtener un compuesto de la Fórmula **3-5** puede lograrse por el tratamiento de un compuesto de la Fórmula **3-4** con una

base [tal como diisopropiloamida de litio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), y similares] y un compuesto de la fórmula R^{11A}-Z^3 [en donde Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, metansulfonato (mesilato), y similares y en donde R^{11A} es por ejemplo alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo)]. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, o THF.



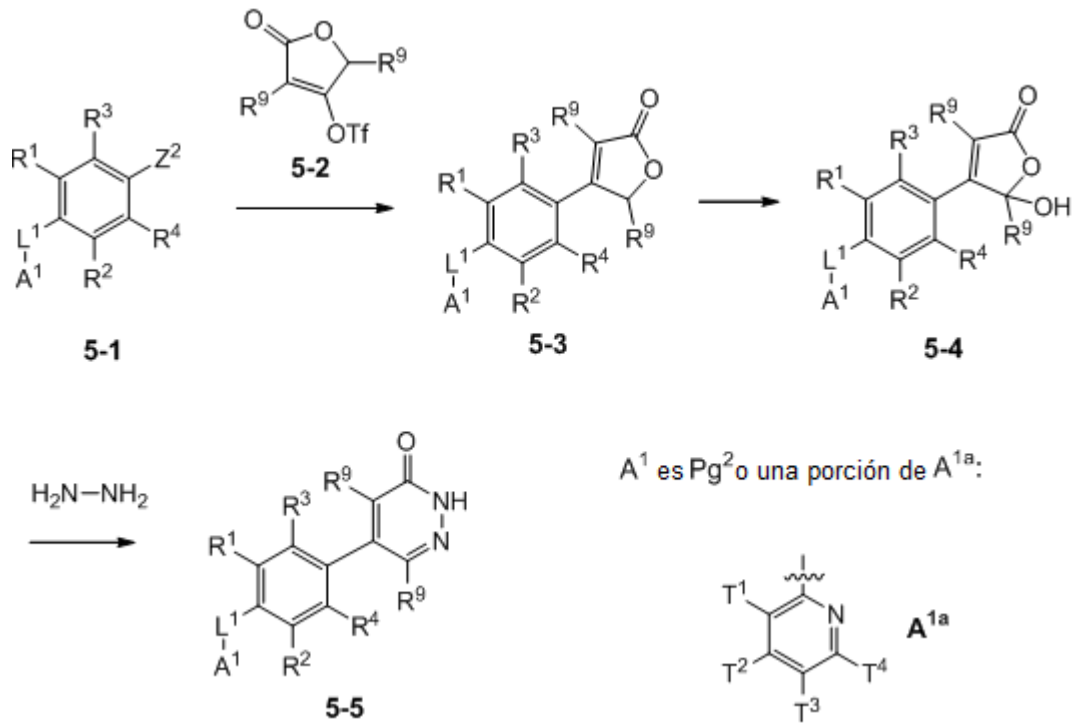
Esquema 4

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **3-5** puede prepararse como en el Esquema 4 en donde L^1 es O, NH, N(alquilo de C_{1-4}) y N(cicloalquilo de C_{3-6}). Haciendo referencia al Esquema 4, los compuestos de las Fórmulas **4-1** y **4-2** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **4-3** puede prepararse al acoplar un

compuesto de la Fórmula **4-1** con un compuesto de la Fórmula **4-2**. El acoplamiento anterior puede acompañarse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **4-1** con un compuesto de la Fórmula **4-2** en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio), un catalizador adecuado [tal como tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0)], y un solvente adecuado (tal como etanol). Un compuesto de la Fórmula **4-3** puede hacerse reaccionar con anhídrido maleico y peróxido de hidrógeno en un solvente (tal como diclorometano) para proporcionar un compuesto de la Fórmula **4-4**, que puede contener una mezcla de regioisómeros de *N*-óxido. Un compuesto de la Fórmula **4-5** puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula **4-4** al calentar con anhídrido acético; el producto inicial puede saponificarse utilizando una base (tal como NaOH) en un solvente polar adecuado (tal como agua o metanol). Un compuesto de la Fórmula **3-5** puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula **4-5** por reacción con una base adecuada (tal como LDA, lHMDS y similares), bromuro de litio, y un compuesto de la fórmula R^{11A}-Z^3 (en donde Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, mesilato, y similares). Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares (tal como

DMF, 1,4-dioxano, o THF).

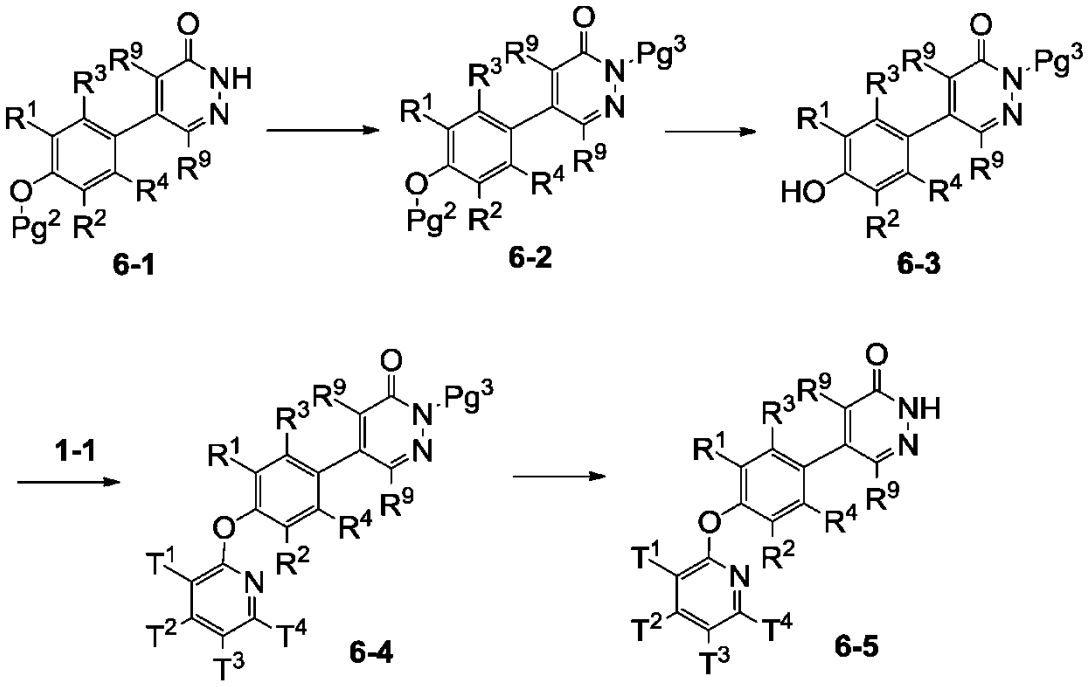
Esquema 5



El Esquema 5 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **5-5** en donde L^1 es O, NH, N(alquilo de C_{1-4}) y N(cicloalquilo de C_{3-6}) y A^1 es una porción de las Fórmulas A^{1a} o un Pg^2 (tal como un grupo bencilo). Haciendo referencia al Esquema 5, los compuestos de las Fórmulas **5-1** y **5-2** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un

compuesto de la Fórmula **5-3** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **5-1** con un enol del trifluorometansulfonato de las Fórmulas **5-2**. El acoplamiento anterior puede acompañarse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **5-1** con un trifluorometansulfonato de las Fórmulas **5-2** en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio), un catalizador adecuado [tal como acetato de paladio(II)], opcionalmente un ligando adecuado (tal como triciclohexilfosfina), y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase adecuado tal como cloruro de tetrabutilamonio. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano o THF. Un compuesto de la Fórmula **5-3** puede hacerse reaccionar con 1 a 5 equivalentes de una base adecuada [tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)] bajo una atmósfera de oxígeno para obtener un compuesto de la Fórmula **5-4**. Los solventes de reacción adecuados típicamente pueden seleccionarse de solventes apróticos polares tales como DMF, 1,4-dioxano, o THF. Un compuesto de la Fórmula **5-5** puede obtenerse al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula **5-4** con hidracina en un solvente adecuado tal como 1-butanol.

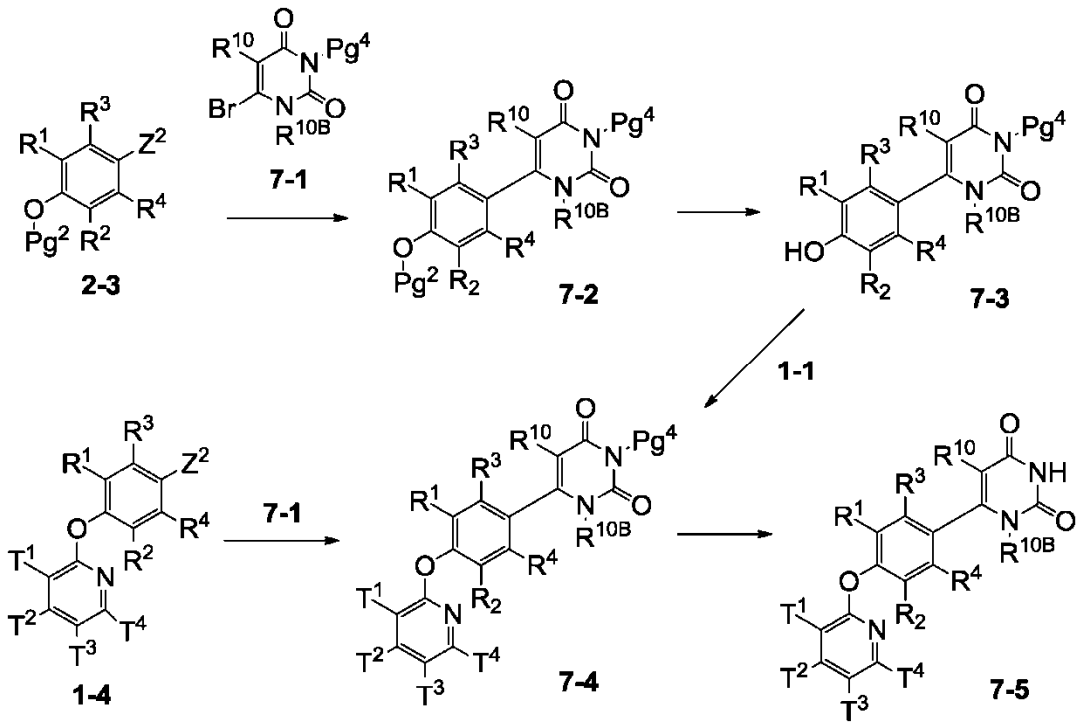
Esquema 6



El Esquema 6 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **6-5**. Haciendo referencia al Esquema 6, un compuesto de la Fórmula **6-1** puede prepararse como se describe en el Esquema 5, en donde Pg^2 es un grupo protector adecuado (tal como bencilo). Un compuesto de la Fórmula **6-1** puede convertirse en un compuesto protegido de modo adecuado de las Fórmulas **6-2** utilizando los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, en donde Pg^3 es un grupo protector adecuado (tal como THP) que puede eliminarse bajo condiciones

de reacción ortogonal para Pg^2. Un compuesto de la Fórmula **6-3** puede prepararse por eliminación selectiva de Pg^2 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección of Pg^2. Por ejemplo, cuando Pg^2 es un grupo bencilo, puede eliminarse por el tratamiento con paladio (10% en carbono) bajo la condición de hidrogenación en un solvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1, un compuesto de la Fórmula **6-3** puede acoplarse con un reactivo de la Fórmula **1-1** para producir un compuesto de la Fórmula **6-4**. Un compuesto de la Fórmula **6-5** puede obtenerse al eliminar Pg^3 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg^3. Por ejemplo, cuando Pg^3 es THP, puede eliminarse bajo condiciones ácidas, tales como cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

Esquema 7

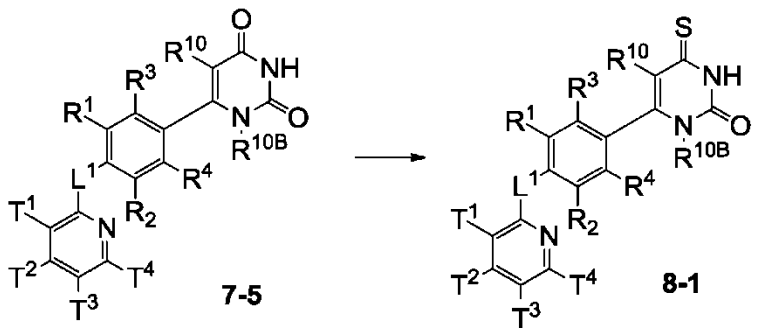


El Esquema 7 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **7-5** [en donde R^{10} es, por ejemplo, alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^{10B} es, por ejemplo, H o alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); y Pg^4 es un grupo protector adecuado [por ejemplo, 2-(trimetilosilil)etoximetilo (SEM), *ter*-butoxicarbonilo (Boc), o benciloximetilacetal (BOM)]. Haciendo referencia al Esquema 7, los compuestos de las Fórmulas **2-3** y **7-1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por los

métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **7-2** puede prepararse al acoplar un compuesto de la Fórmula **2-3** con un compuesto de la Fórmula **7-1**, en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio) y un catalizador adecuado {tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)}. Un compuesto de la Fórmula **7-3** puede prepararse por eliminación selectiva de Pg^2 bajo condiciones de desprotección adecuadas dependiendo de la selección de Pg^2. Por ejemplo, cuando Pg^2 es un grupo bencilo, puede eliminarse por el tratamiento con paladio (10% en carbono) bajo la condición de hidrogenación en un solvente adecuado, tal como metanol y acetato de etilo. Utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1, un compuesto de la Fórmula **7-3** puede acoplarse con un reactivo de las Fórmulas **1-1** para producir un compuesto de la Fórmula **7-4**. Alternativamente, un compuesto de la Fórmula **7-4** puede prepararse a partir del intermediario **1-4**, siguiendo las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **7-5** también puede obtenerse a partir de un compuesto de la Fórmula **7-4** al eliminar Pg^4 bajo condiciones de desprotección adecuadas que

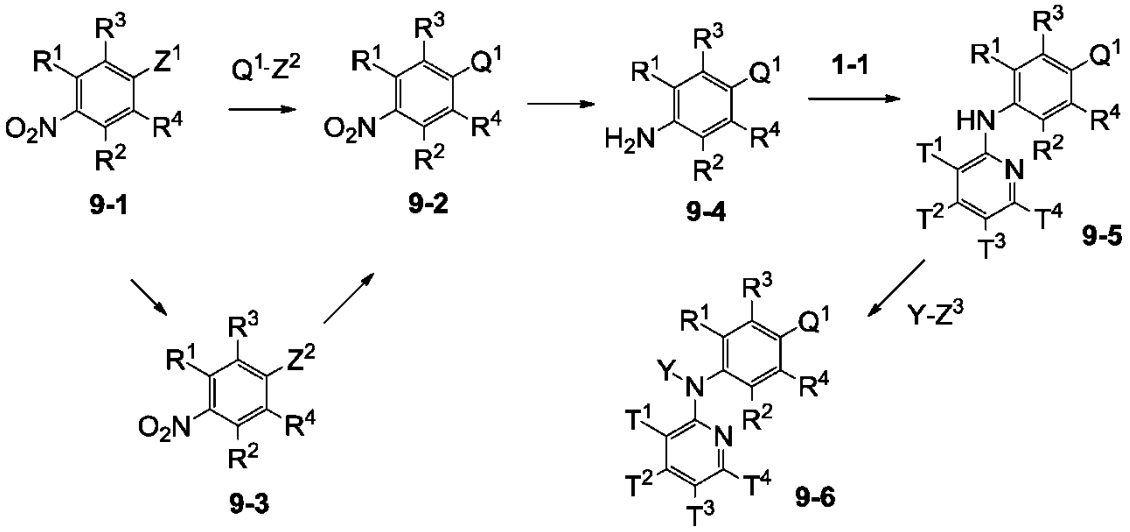
se conocen por aquellos con experiencia en la técnica.

Esquema 8



El Esquema 8 se refiere a una preparación de un compuesto de la Fórmula **8-1** [en donde R^{10} es, por ejemplo, alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, metilo); R^{10B} es, por ejemplo, H o alquilo de C_1-$_3$ (por ejemplo, metilo)]. Haciendo referencia al Esquema 8, los compuestos de la Fórmula **8-1** pueden prepararse al tratar un compuesto de la Fórmula **7-5** con un reactivo de tianación adecuado, tal como el reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-ditiona] o pentasulfuro de fósforo, en un solvente adecuado tal como tolueno.

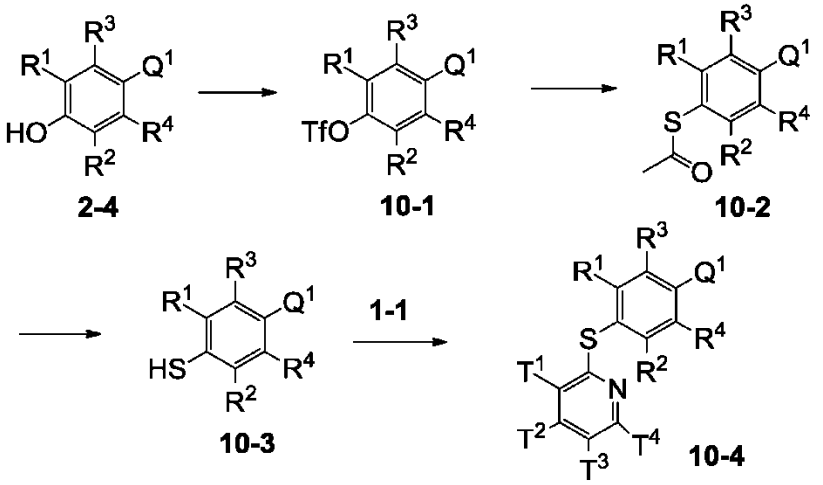
Esquema 9



El Esquema 9 se refiere a la preparación de los compuestos de las Fórmulas **9-5** y **9-6**. Haciendo referencia al Esquema 9, los compuestos de la Fórmula **9-1** se encuentran comercialmente disponibles o pueden hacerse por los métodos descritos en la presente u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto de la Fórmula **9-1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **9-2** ya sea directamente o después de la conversión en un compuesto de la Fórmula **9-3** utilizando métodos análogos para aquello descrito en el Esquema 1. El grupo nitro de un compuesto de la Fórmula **9-2** entonces puede convertirse a una amina mediante hidrogenación en la presencia de un

catalizador adecuado, tal como paladio (10% en carbono), para producir un compuesto de la Fórmula **9-4**. Un compuesto de la Fórmula **9-4** entonces puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1-1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **9-5**. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1-3** en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula 9-6 puede prepararse mediante la *N*-alquilación de un compuesto de la Fórmula 9-5 utilizando un reactivo de $Y\text{-}Z^3$, en donde Y es alquilo de $C_{1\text{-}4}$, o cicloalquilo de $C_{3\text{-}6}$, y Z^3 es un grupo saliente aceptable tal como Cl, Br, I, mesilato, y similares.

Esquema 10



El Esquema 10 se refiere a la preparación de los

compuestos de la Fórmula **10-4**. Haciendo referencia al Esquema 10, un compuesto de la Fórmula **10-1** puede prepararse mediante la triflación de un compuesto de la Fórmula **2-4** (Esquema 2) utilizando un reactivo adecuado tal como anhídrido trifluorometansulfónico en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina. Un compuesto de la Fórmula **10-1** puede convertirse en un compuesto de la Fórmula **10-2** al acoplarse con tioacetato de potasio, en la presencia de un catalizador de metal adecuado, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y un ligando adecuado, tal como (*R*)-(-)-1-[(S_P)-2-(diciclohexilfosfin)ferrocenil]-ethildi-*ter*-butilfosfina, en un solvente adecuado, tal como tolueno. Un compuesto de la Fórmula **10-2** entonces puede hidrolizarse para obtener un compuesto de la Fórmula **10-3**, que a su vez puede acoplarse con un compuesto de la Fórmula **1-1** en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la Fórmula **10-4**. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas para aquello descrito para la preparación de un compuesto de la Fórmula **1-3** en el Esquema 1. Un compuesto de la Fórmula **10-4** también puede desprotegerse, utilizando condiciones apropiadas dependiendo de la selección del grupo Pg^1, para obtener un compuesto de la Fórmula I.

Materiales de partida adicionales e intermediarios útiles para fabricar los compuestos de la presente invención pueden obtenerse de proveedores químicos tales como Sigma-Aldrich o pueden hacerse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica química.

Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán que en todos los Esquemas descritos en la presente, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en una parte de la estructura del compuesto tal como un grupo sustituyente, por ejemplo R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10B}, R^{11}, R^{11A}, T^1, T^2, T^3, T^4, Q^1, y X^1 etc., puede hacerse la modificación adicional si es apropiada y/o se desea, utilizando métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, un grupo -CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico puede convertirse en una amida; un ácido carboxílico puede convertirse en un éster, que a su vez puede reducirse a un alcohol, que a su vez puede modificarse aún más. Otro ejemplo, un grupo OH puede convertirse en un grupo saliente mejor tal como un metansulfonato, que a su vez es adecuado para sustitución nucleofílica, tal como por un ion cianuro (CN^-). Otro ejemplo, un -S- puede oxidarse a -S(=O)- y/o -

$S(=O)_2$-. Aún otro ejemplo, un enlace insaturado tal como C=C o C≡C puede reducirse a un enlace saturado por hidrogenación. En algunas modalidades, una porción de amina primaria o amina secundaria (presente en un grupo sustituyente tal como R^3, R^4, R^9, R^{10}, etc.) puede convertirse en una porción amida, sulfonamida, urea, o tiourea al hacerla reaccionar con un reactivo apropiado tal como un compuesto de cloruro ácido, un cloruro de sulfonilo, un isocianato, o un tioisocianato. Alguien con experiencia en la técnica reconocerá aún más tales modificaciones. De este modo, un compuesto de la Fórmula I que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional puede convertirse en otro compuesto de la Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

De modo similar, aquellos con experiencia en la técnica también reconocerán en todos los esquemas descritos en la presente, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en un grupo sustituyente tal como R^3, R^4, R^9, R^{10}, etc., estos grupos funcionales pueden protegerse/desprotegerse en el curso del esquema sintético descrito aquí, si es apropiado y/o se desea. Por ejemplo, un grupo OH puede protegerse por un grupo bencilo, metilo, o acetilo, el cual puede desprotegerse y convertirse de nuevo

al grupo OH en una etapa tardía del proceso sintético. Otro ejemplo, un grupo NH_2 puede protegerse por un benciloxicarbonilo (Cbz) o grupo Boc; la conversión de nuevo al grupo NH_2 puede llevarse a cabo en una etapa posterior del proceso sintético mediante desprotección.

Como se utiliza en la presente, el término "reaccionar" (o "reacción" o "reaccionado") se refiere a la reunión de reactivos químicos designados a modo que una transformación química tenga lugar generando un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. Las reacciones pueden tomar lugar en presencia o ausencia de solvente.

Los compuestos de la Fórmula I pueden existir como estereoisómeros, tales como atropisómeros, racematos, enantiómeros, o diastereoisómeros. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato utilizado, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto activo ópticamente adecuado, por ejemplo, un

alcohol, o, en el caso donde el compuesto contiene una porción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisoméricas resultante puede separarse por cromatrografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diaestereoisómeros convertidos a los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Los compuestos quirales de la Fórmula I (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse de forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste de un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0% a 50% de 2-propanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0% a 5% de una alquilamina, típicamente 0.1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994), la descripción de la cual se incorpora para referencia en su totalidad. Las técnicas estereoselectivas adecuadas se

conocen bien por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica.

Donde un compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno (alquilideno), son posibles los isómeros *cis/trans* (o Z/E) geométricos. Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por las técnicas convencionales bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo se desea en la práctica para aislar inicialmente el compuesto de la presente invención a partir de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y entonces convertir simplemente la última cadena del compuesto de base libre por el tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre a una sal ácida de adición

farmacéuticamente aceptable. Las sales ácidas de adición de los compuestos básicos de esta invención pueden prepararse al tratar el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del mineral o ácido orgánicos seleccionado en un medio solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del solvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también puede precipitarse a partir de la base libre en un solvente orgánico al agregar un mineral o ácido orgánico apropiado a la solución.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o en un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido bitártrico, ácido ascórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glucónico,

ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, y ácido pamoico [es decir, ácido 4,4'-metandiilobis(3-hidroxinaftalen-2-carboxílico)], un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido etansulfónico, o similares.

Aquellos compuestos de la Fórmula I que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y en particular sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por las técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la Fórmula I. Estas sales pueden prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base

orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Estas sales también pueden prepararse al tratar los compuestos ácidos correspondientes con compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y entonces se evapora la solución resultante hasta secarse, por ejemplo bajo presión reducida. Alternativamente, también pueden prepararse al mezclar soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino juntos, y entonces evaporar la solución resultante hasta secarse de la misma manera como antes. En cualquier caso, las cantidades estequiométricas de los reactivos, por ejemplo, se emplean con el fin de asegurar la integridad de la reacción y rendimiento máximos del producto final deseado.

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

(i) al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula I con el ácido o base deseada;

(ii) al eliminar un grupo protector lábil ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I o por un precursor cíclico adecuado de anillo abierto, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; o

(iii) al convertir una sal del compuesto de la Fórmula I a otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico.

Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitarse y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los polimorfos pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, por cristalización.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) denominado en lo anterior en donde una forma homogénea de cristal que se produce contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El Segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde

dos formas de cristales se producen en cantidades equimolares y cada una comprende un enantiómero simple.

Aunque ambas formas de cristal presente en una mezcla racémica puede tener propiedades físicas casi idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el racemato real. Las mezclas racémicas pueden separarse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica - véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

La invención también incluye compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula I en donde uno o más átomos se remplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o *N*-óxidos de los mismos) generalmente pueden prepararse por las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos para aquello descrito en la presente, utilizando un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no

etiquetado empleado de otro modo.

Los profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, pueden producirse al hacer reaccionar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la Fórmula I con ciertas porciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica como 'proporciones' como se describen, por ejemplo, en *Design of Profármacos* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los compuestos de la Fórmula I pueden evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención pretendidos para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Entonces pueden obtenerse, por ejemplo, como conexiones sólidas, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por aspersión, o secado por evaporación. El secado con microondas o radio frecuencia puede utilizarse para este propósito.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación del mismo). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente diferente que los compuestos de la invención. La elección del excipiente en gran medida dependerá de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y métodos para su preparación serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y *N*-óxidos de los

mismos) pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual por el cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semi-sólidos y líquidos tales como tabletas; cápsulas suaves o duras que contienen multi- o nano-partículas, líquidos, o polvos; pastillas (que incluyen carga líquida); masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elíxires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas suaves o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y Típicamente comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

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

Para formas de dosificación en tableta, dependiendo de la dosis, el fármaco puede fabricarse de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, las tabletas generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, por ejemplo, de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina,

gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por aspersión, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Las tabletas también pueden comprender opcionalmente agentes activos de superficie, tal como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando se encuentran presentes, los agentes activos de superficie pueden comprender de 0.2 % en peso a 5 % en peso de la tableta, y los deslizantes pueden comprender de 0.2 % en peso a 1 % en peso de la tableta.

Las tabletas generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0.25 % en peso a 10 % en peso, por ejemplo, de 0.5 % en peso a 3 % en peso de la tableta.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservadores y agentes enmascarantes del sabor.

Tabletas ejemplares contienen hasta alrededor de 80% del fármaco, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 90 % en peso del aglutinante, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 85 % en peso de diluyente, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante, y de alrededor de 0.25 % en peso a alrededor de 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de tabletas pueden comprimirse directamente o por enrollarse para formar tabletas. Las mezclas o porciones de mezclas de tabletas pueden alternativamente encontrarse húmedas, secas, o granularse por fusión, congelarse por fusión, o extruirse antes del tableteado. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; e incluso puede encapsularse.

La formulación de tabletas se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para su uso humano

o veterinario típicamente son formas de dosificación de película delgada flexibles solubles en agua o expandibles en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadherirse y típicamente comprenden un compuesto de la Fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de la Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o *N*-óxidos del mismo) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1 % en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50 % en peso, del soluto. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción más pequeña de la composición, típicamente hasta 30 % en peso del soluto. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula I puede encontrarse en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y típicamente se encuentra presente

en el margen de 0.01 a 99 % en peso, más típicamente en el margen de 30 a 80 % en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes e intensificadores del sabor, conservadores, agentes de estimulación salival, agentes de enfriamiento, co-solventes (que incluyen aceites), emolientes, agentes a granel, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan por secado por evaporación de las películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte de respaldo al desprendimiento o papel. Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente una secadora de revestidor combinado, o por secado por congelación o por aspirado.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada-, controlada-, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para propósitos de la invención se describen en La

Patente de los Estados Unidos No. 6,106,864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma et al., *Pharmaceutical Technology on-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en WO 00/35298.

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

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes reguladores (por ejemplo a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden

formularse de modo más adecuado como una solución no acuosa estéril o como una forma en seco para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos estéril.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede acompañarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos con experiencia en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la Fórmula I (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que intensifican la solubilidad.

Las formulaciones para su administración parenteral pueden formularse para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando la

liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos de fármaco y semi-sólidos and suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido DL-láctico-glicólico) (PLGA) cargadas con el fármaco.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente, o transdérmicamente a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse intensificadores de la penetración. Véase por ejemplo, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci*. **1999**, *88*, 955-958.

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección de microaguja o libre de aguja (por

ejemplo, Polvoject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para su administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como un componente de partícula mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, como una aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersión, atomizador (por ejemplo, un atomizador utilizando electrohidrodinámica 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, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador que contiene una solución o suspensión del compuesto de la invención comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del elemento activo, un propulsor como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de fármaco se microniza a un tamaño adecuado para suministrarse por inhalación (típicamente menos de 5 micras). Esto puede lograrse por cualquier método de trituración adecuado, tal como la molienda de chorro en espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión, o secado por aspersión.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol, o

estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrán, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador utilizando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µL a 100 µL. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol, agua estéril, etanol and cloruro de sodio. Los solventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, pueden agregarse a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para su administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para su Administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en

capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula la cual suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene de 0.01 a 100 mg del compuesto de la Fórmula I. La dosis diaria general típicamente se encontrará en el margen de 1 µg a 200 mg, que puede administrarse en una dosis simple o, más usualmente, como dosis divididas a través de todo el día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas como sea apropiado.

Las formulaciones para su administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden

administrarse directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en una solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como el ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, puede incorporarse junto con un conservador, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para su administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación en capas, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención (que incluyen sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden combinarse con soluble entidades macromoleculares, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados en lo anterior.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran por ser generalmente útiles para muchas formas de dosificación y vías de administración. Tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión pueden utilizarse. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un portador, diluyente, o solubilizante. Más comúnmente utilizado para cualesquier propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que la presente invención tiene un aspecto que se relaciona con el tratamiento de las enfermedades/padecimientos descritos en la presente con una

combinación de ingredientes activos que pueden administrarse de modo separado, la invención también se relaciona con combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco y un segundo compuesto como se describe en lo anterior. El kit comprende medios para contener las composiciones separadas tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Típicamente el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es ventajosa en particular cuando los componentes separados por ejemplo, se administran en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosis, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desean por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal kit es el denominado paquete de blíster pack. Los paquetes de blíster son bien conocidos en la industria del empacado y se utilizan ampliamente para el empacado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (tabletas, cápsulas, y similares). Los paquetes de blíster

generalmente consisten de una lámina de material relativamente rígido recubierto con una lámina de material plástico transparente. Durante el proceso de empacado, se forman rebajos en la lámina de plástico. Los rebajos tienen el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas a empacarse. Después, las tabletas o cápsulas se colocan en los rebajos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara donde la lámina es opuesta a la dirección en la que se forman los rebajos. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan en los rebajos entre la lámina de plástico y la hoja. En algunas modalidades, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas pueden retirarse del paquete de blíster manualmente al aplicar presión en los rebajos si se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebajo. La tableta o cápsula entonces puede retirarse mediante la abertura.

Puede desearse proporcionar ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números después de las tabletas o cápsulas si los números corresponden con los días del régimen en el cual las tabletas o cápsulas especificadas de este modo pueden inferirse. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por

ejemplo, como sigue “Primera Semana, Lunes, Martes, etc. Segunda Semana, Lunes, Martes,...” etc. Otras variaciones de ayuda para la memoria serán fácilmente aparentes. Una “dosis diaria” puede ser una tableta o cápsula simple o varias píldoras o cápsulas a tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de la Fórmula I puede consistir de una tableta o cápsula mientras que la dosis del segundo compuesto puede consistir de varias tabletas o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria puede reflejar esto.

En otra modalidad específica de la invención, se proporciona un distribuidor diseñado para distribuir las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso pretendido. Por ejemplo, el distribuidor se equipa con una ayuda para la memoria, a modo de facilitar aún más el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal ayuda para la memoria es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han distribuido. Otro ejemplo de ayuda para la memoria es un microchip de memoria accionado por batería acoplado con un lector de cristal líquido, o una señal recordatorio audible la cual, por ejemplo, lee la fecha de la última dosis diaria que se ha tomado y/o recuerda a uno cuándo debe tomarse la dosis.

La invención se describirá en mayor detalle a manera de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Los compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención pueden prepararse utilizando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en el arte. En los siguientes Ejemplos y Preparaciones, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" donde se denomina como medio de concentración Normal, "M" significa molar, "mL" significa mililitro, "mmoles" significa milimoles, "µmoles" significa micromoles, "eq." Significa equivalente, "°C" significa grados Celsius, "MHz" significa megahertz, "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

EJEMPLOS

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente bajo una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular

en casos donde se emplean reactivos o intermediarios de oxígeno o sensibles a la humedad. Los solventes y reactivos comerciales generalmente se utilizan sin purificación adicional. Los solventes anhidros se emplean donde sea apropiado, generalmente productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En otros casos, los solventes comerciales se hacen pasar a través de columnas empaquetadas con tamices moleculares de 4Å, hasta que se han alcanzado los siguientes estándares de CC para el agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N*,*N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los solventes se tratan aún más con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilan justo antes de su uso. Los productos generalmente se secaron bajo vacío antes de llevarse a cabo las reacciones adicionales o someterse a pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas se reportaron de cualquier instrumentación de espectrometría de masa y cromatografía líquida (LCMS), ionización química por presión atmosférica (APCI) o espectrometría de masa y cromatografía de gases (GCMS). Los cambios químicos para datos de resonancia magnética nuclear

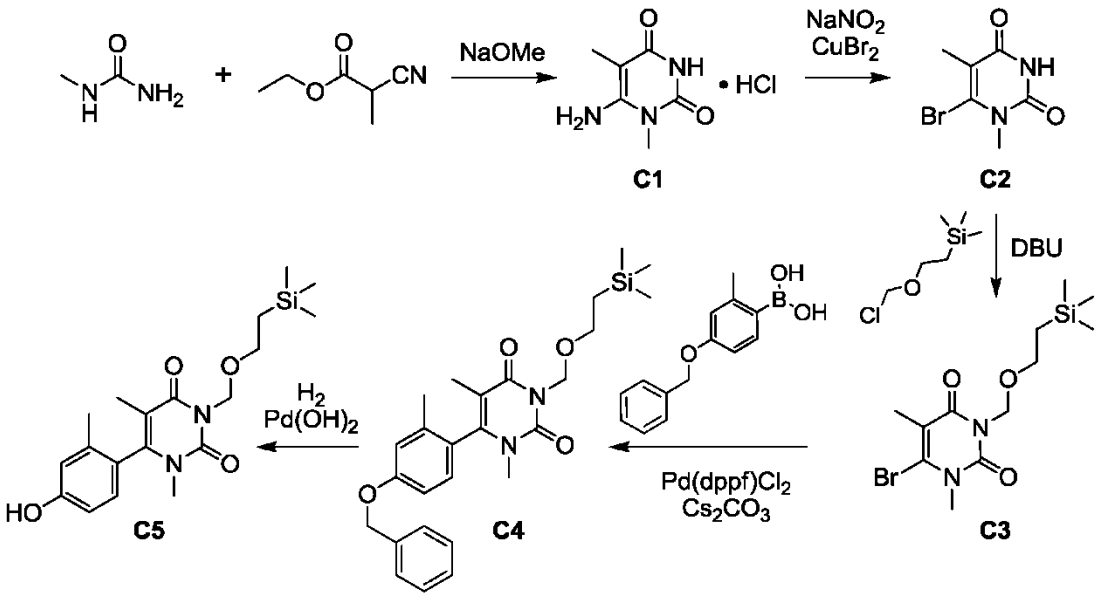
(NMR) se expresan en partes por millón (ppm, δ) haciendo referencia a los picos residuales de los solventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, las separaciones quirales se llevan a cabo para atropisómeros separados (o atropenantiómeros) de ciertos compuestos de la invención. En algunos ejemplos, la rotación óptica de un atropisómero se midió utilizando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específica), un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en dirección de las manecillas del reloj se designó como el (+)-atropisómero [o el (+) atropenantiómero] y un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en dirección contraria a las manecillas del reloj se designó como el (-)-atropisómero [o el (-) atropenantiómero].

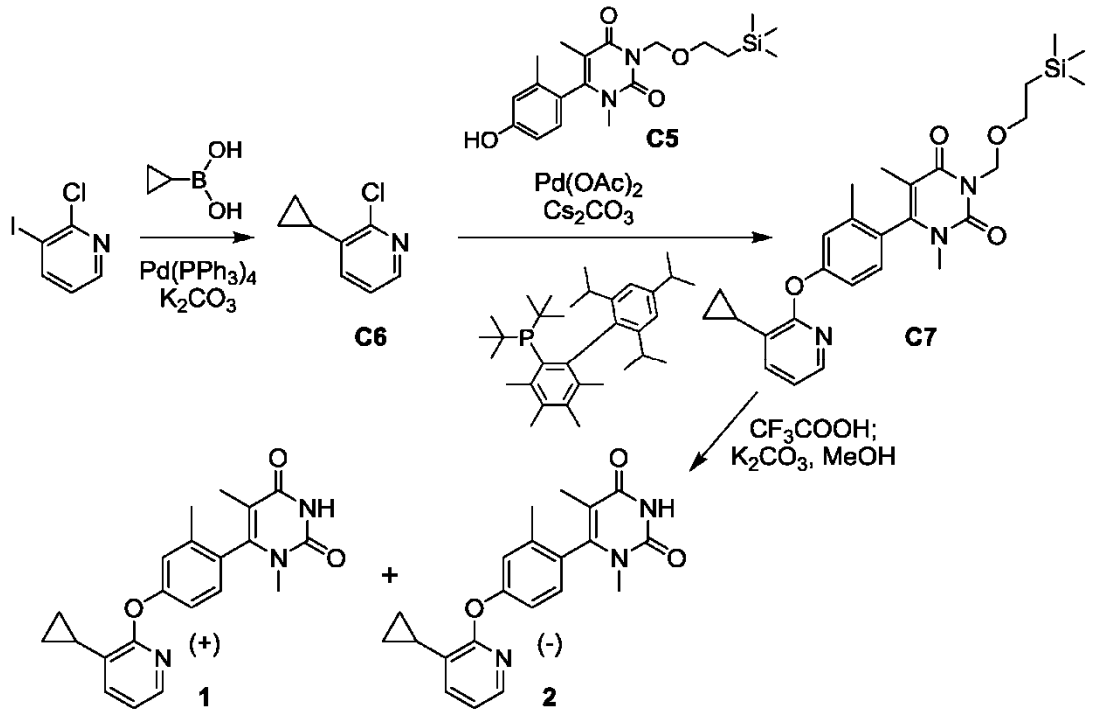
Las reacciones que proceden a través de intermediarios detectables generalmente se siguen por LCMS, y se les permite proceder hasta la conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores. Para procedimientos de síntesis de referencia en otros Ejemplos o Métodos, pueden variar las condiciones de reacción (tiempo y temperatura de reacción). En general, las reacciones se siguen por cromatografía de capa fina o espectrometría de masa, y se

someten a elaboración cuando es apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los solventes y las relaciones del solvente utilizados para eluentes/gradientes se eligen para proporcionar un R_fs o tiempos de retención apropiados.

Ejemplos 1 y 2

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





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

Una solución de metóxido de sodio en metanol (4.4 M, 27 mL, 119 mmoles) se agregó a una solución de 2-cianopropanoato de etilo (95%, 13.2 mL, 99.6 mmoles) y 1-metilurea (98%, 8.26 g, 109 mmoles) en metanol (75 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se evaporó repetidamente bajo presión reducida con acetonitrilo (3 x 50 mL), entonces

se dividió entre acetonitrilo (100 mL) y agua (100 mL). Se agregó lentamente ácido clorhídrico 6 M acuoso hasta que el pH alcanzó aproximadamente 2; la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con *ter*-butil metil éter, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 15.2 g, 79.3 mmoles, 80%. LCMS *m/z* 156.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

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

Una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (120 mL) se agregó a una mezcla de C**1** (9.50 g, 49.6 mmoles), nitrito de sodio (5.24 g, 76 mmoles), y bromuro de cobre (II) (22.4 g, 100 mmoles) *{¡Precaución: burbujeo y exoterma ligera!}*, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 66 horas. La adición de ácido sulfúrico acuoso (1 N, 200 mL) y acetato de etilo (100 mL) proporcionó un precipitado, el cual se recolectó mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (7.70 g). La capa orgánica del filtrado se concentró a un volumen más pequeño,

durante el cual se formó un precipitado adicional; éste se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo / heptano 1:1 para proporcionar producto adicional (0.4 g). Rendimiento total: 8.1 g, 37 mmoles, 75%. GCMS *m/z* 218, 220 [M^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-1,5-di*metil-*3-{[2-(tri*metilo*sili*l)*etoxi]*metilo*}pirimidin-2,4(1*H,*3*H*)-diona (**C3**).*

A una mezcla de C**2** (21.9 g, 99.8 mmoles) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (20 g, 120 mmoles) en acetonitrilo (400 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 18.3 g, 120 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. Se agregaron cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5 g, 30 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4.6 g, 30 mmoles), y la agitación continuó a 60°C durante 18 horas. Después, la mezcla se concentró *in vacuo*, el residuo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron; la purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 20% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionaron

el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 22.5 g, 64.4 mmoles, 64%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

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

A una mezcla de C**3** (10 g, 29 mmoles), ácido [4-(benciloxi)-2-metilfenil]borónico (10.4 g, 43.0 mmoles) y carbonato de cesio (28 g, 86 mmoles) en 1,4-dioxano (400 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (2.2 g, 3.0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 10 g, 21 mmoles, 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.00 (d, mitad del cuarteto AB, J=8.3 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (cuarteto AB, J_{AB}=9.2 Hz, Δv_{AB}=4.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m,

2H), 0.03 (s, 9H).

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

Una mezcla de C**4** (10 g, 21 mmoles) e hidróxido de paladio (2 g, en seco) en metanol (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo 40 psi de hidrógeno. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 8.0 g, 21 mmoles, 100%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (d, mitad del cuarteto AB, J=8.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 5.52 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, Δv_{AB}=2.7 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

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

A una mezcla de 2-cloro-3-yodopiridina (2.39 g, 9.98 mmoles), ácido ciclopropilborónico (860 mg, 10 mmoles) y carbonato de potasio (4.14 g, 30.0 mmoles) en 1,4-dioxano (50 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (1.16 g, 1.00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante

4 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 1 g, 6 mmoles, 60%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, *J*=4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14 (br dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

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

Se agregaron acetato de paladio (II) (61 mg, 0.27 mmoles) y di-*ter*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (130 mg, 0.27 mmoles) a una mezcla de C**6** (615 mg, 4.00 mmoles), **C5** (1.0 g, 2.6 mmoles) y carbonato de cesio (2.6 g, 8.0 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a 120°C bajo irradiación por microondas durante 5 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 25% de

acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 900 mg, 1.8 mmoles, 69%. LCMS *m/z* 494.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.51 (cuarteto AB, J_{AB}=9.3 Hz, Δv_{AB}=3.8 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 4H), 0.74-0.79 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

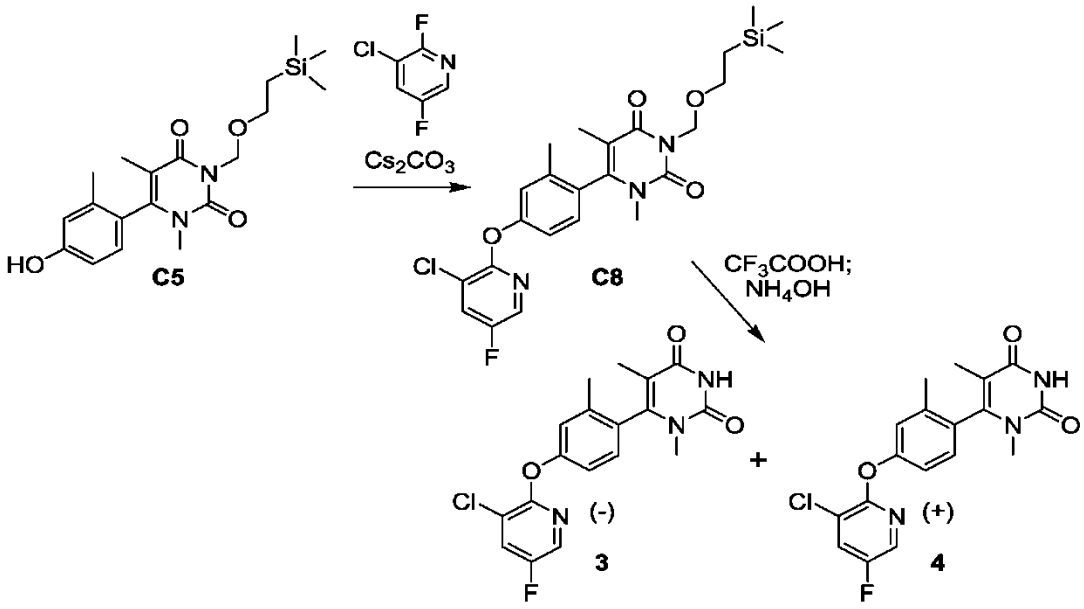
Se agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL) a una solución de C**7** (875 mg, 1.77 mmoles) en diclorometano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró *in vacuo*; el residuo se disolvió en metanol (10 mL), se trató con carbonato de potasio (1.22 g, 8.83 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el

filtrado se concentró bajo presión reducida y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron de modo secuencial con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó una mezcla de **1** y **2**, la cual se separó mediante cromatografía quiral de fase inversa (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak IA; Gradiente: heptano en etanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **1**. Rendimiento: 210 mg, 0.578 mmoles, 33%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido pero con una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **2**. Rendimiento: 190 mg, 0.523 mmoles, 30%. **1**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H). **2**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (dd, *J*=4.8, 1.7

Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.06 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H).

Ejemplos 3 y 4

*(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**3**) y (+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**4**)*



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

Se agregó carbonato de cesio (476 mg, 1.46 mmoles) a una mezcla de 3-cloro-2,5-difluoropiridina (97%, 150 mg, 0.97 mmoles) y **C5** (366 mg, 0.972 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 40% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido pegajoso. Rendimiento: 414 mg, 0.818 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 5.51 (cuarteto AB, J_{AB}=9.3 Hz, Δv_{AB}=3.4 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

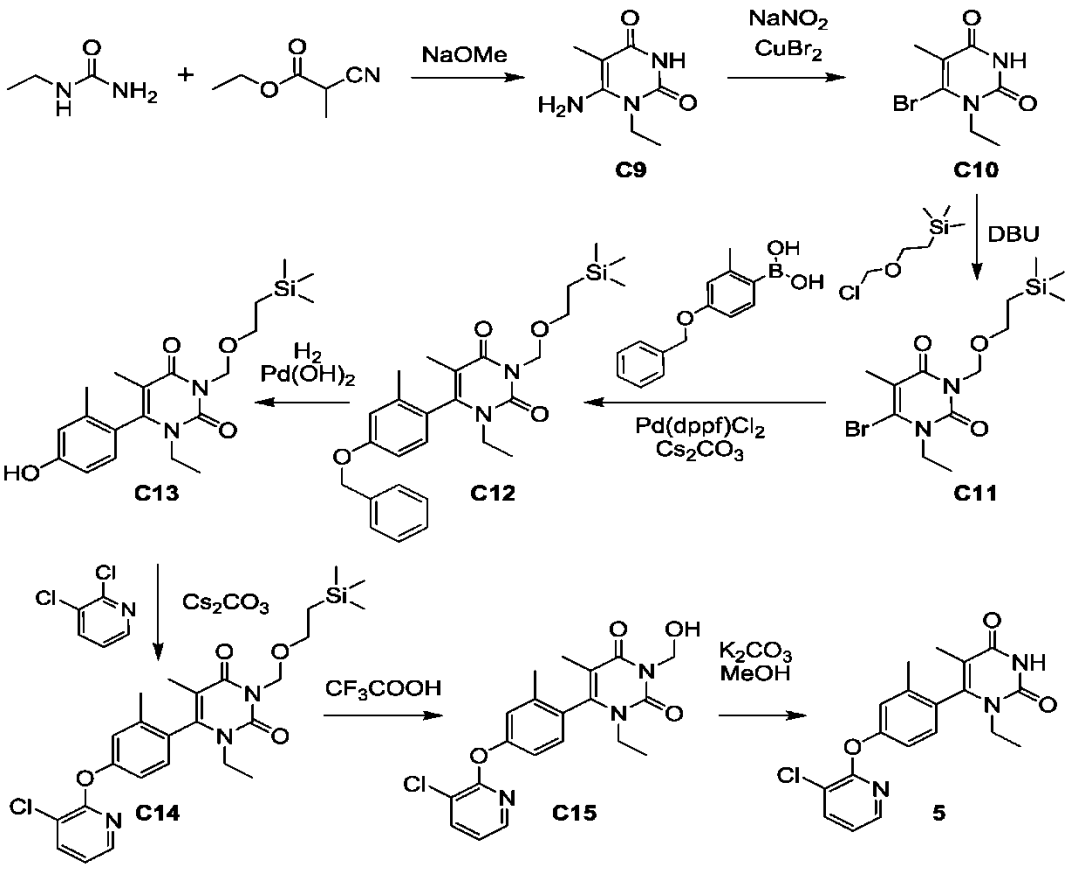
Se agregó ácido trifluoroacético (812 µL, 10.9

mmoles) a una solución de C**8** (187 mg, 0.370 mmoles) en diclorometano (3.0 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se retiraron *in vacuo*, y el residuo se recogió en tetrahidrofurano (4.5 mL) y se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (9 mL). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se combinó con el producto sin purificar a partir de una reacción idéntica llevada a cabo en **C8** (200 mg, 0.395 mmoles), y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 20% a 40% de acetato de etilo en heptano), para proporcionar el producto racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 219 mg, 0.583 mmoles, 76%. Éste se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-1; Gradiente: 50% a 100% etanol en heptano). El primer atropenantiómero de elución, el cual se obtuvo como un sólido blanco, mostró una rotación negativa (-) y se designó como el Ejemplo **3**. Rendimiento: 25 mg, 66 µmoles, 9%. El segundo atropenantiómero de elución también fue un sólido blanco, pero mostró una rotación positiva (+); este se designó como el Ejemplo **4**. Rendimiento: 62 mg, 160 µmoles, 21%. **3**: LCMS *m/z* 376.1, 378.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.35 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.8 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (s, 3H). **4**: LCMS *m/z* 376.2, 378.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Ejemplo 5

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



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

Se agregó hidruro de sodio (1.84 g, 76.7 mmoles) en porciones a una solución de 1-etilurea (5.7 g, 65 mmoles) y 2-cianopropanoato de etilo (7.5 g, 59 mmoles) en metanol (60 mL) que se enfrió de 0 a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y entonces se concentró *in vacuo*. Se agregó acetonitrilo (200 mL), y la mezcla nuevamente se concentró hasta secarse. El residuo se diluyó con una mezcla de acetonitrilo (100 mL) y agua (30 mL); se agregó ácido clorhídrico acuoso 12 M por goteo hasta que el pH fue aproximadamente de 1 - 2. Después que la mezcla se agitó durante 1 hora, el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con *ter*-butil metil éter, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 8.15 g, 48.2 mmoles, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.0 Hz, 3H).

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

A una solución de C**9** (6.2 g, 36.6 mmoles) en una

mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (70 mL) se agregaron nitrito de sodio (3.8 g, 55 mmoles) y bromuro de cobre (II) (16.4 g, 73.4 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 mL) y acetato de etilo (50 mL) se agregó, y la agitación continuó durante 1 hora, en cuyo tiempo la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido verde. Rendimiento: 5.0 g, 21 mmoles, 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (br s, 1H), 4.21 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

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

El compuesto **C10** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**3** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.28 g, 3.52 mmoles, 17%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H),

2.13 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

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

El compuesto **C11** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.09 g, 2.27 mmoles, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.00-1.07 (m, 5H), 0.03 (s, 9H).

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

El producto, obtenido como un sólido gris, se sintetizó a partir de C**12** utilizando el método descrito para la síntesis de C**5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 800 mg, 2.05 mmoles, 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J*=8.2 Hz,

1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

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

Se agregaron carbonato de cesio (127 mg, 0.390 mmoles) y **C13** (50 mg, 0.13 mmoles) a una solución de 2,3-dicloropiridina (38 mg, 0.26 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el filtrado se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 3:1) para proporcionar el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 31 mg, 62 µmoles, 48%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H),

3.25-3.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.98-1.10 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

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

El compuesto **C14** (31 mg, 62 µmoles) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El retiro del solvente *in vacuo* produjo el producto (24.8 mg), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

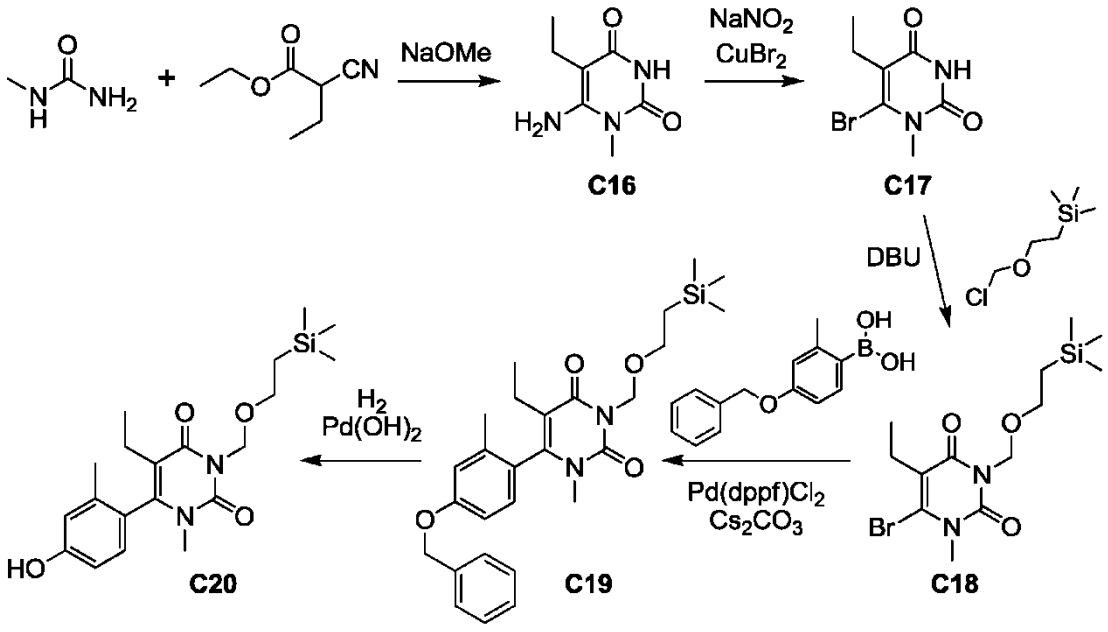
*Etapa 8. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**5**).*

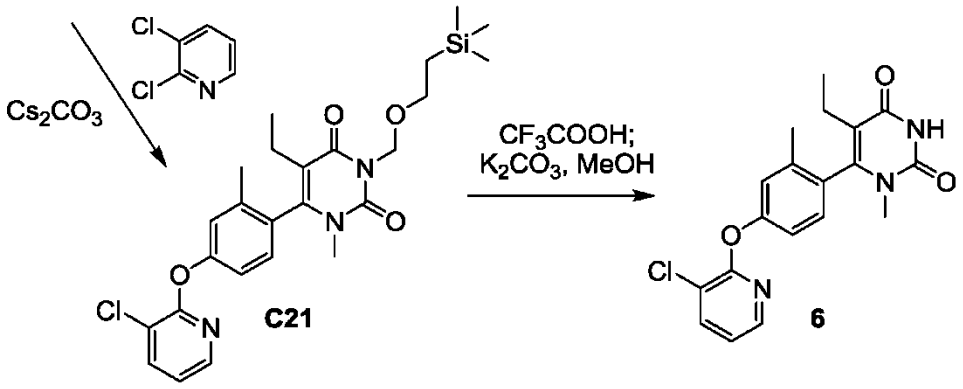
A una solución de C**15** (de la etapa previa, 24.8 mg, $\leq$62 µmoles) en metanol (5 mL) se agregó carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del retiro de sólidos mediante filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: diclorometano /

metanol 20:1) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7.7 mg, 21 µmoles, 34% durante dos etapas. LCMS *m/z* 372.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2.21 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 6

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





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

Se hizo reaccionar 2-cianobutanoato de etilo con 1-metilurea de acuerdo con el método descrito para la síntesis de C**9** en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 5.95 g, 35.2 mmoles, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.22 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

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

A una solución de C**16** (5.95 g, 35.2 mmoles) en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (80 mL) se agregaron nitrito de sodio (3.6 g, 52 mmoles) y bromuro de cobre (II)

(15.7 g, 70.3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una mezcla de ácido sulfúrico acuoso 1 N (100 mL) y acetato de etilo (50 mL) se agregó, y la agitación continuó durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo acuoso, proporcionando el producto como un sólido blanco (4 g). La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar producto adicional como un sólido verde (3 g). Rendimiento: 7 g, 30 mmoles, 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-bromo-5-etil-1-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**C18**).*

El compuesto **C17** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**3** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 3.1 g, 8.5 mmoles, 28%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 2H), 2.61 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.95-1.01 (m, 2H), 0.00 (s,

9H).

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

El compuesto **C18** se convirtió al producto utilizando el método empleado para la síntesis de C**4** en los Ejemplos 1 y 2. El producto se obtuvo como una goma amarilla. Rendimiento: 1.26 g, 2.62 mmoles, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.47-5.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H).

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

El producto, obtenido como un sólido gris, se sintetizó a partir de C**19** utilizando el método descrito para la síntesis de C**5** en los Ejemplos 1 y 2. Rendimiento: 850 mg, 2.18 mmoles, 83%. LCMS *m/z* 413.2 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 5.48-5.54 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H),

2.13 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H).

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

Una mezcla de C**20** (80 mg, 0.20 mmoles), 2,3-dicloropiridina (45 mg, 0.30 mmoles) y carbonato de cesio (199 mg, 0.611 mmoles) en dimetilsulfóxido (8 mL) se calentó a 120°C durante 18 horas. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 82 mg, 0.16 mmoles, 80%.

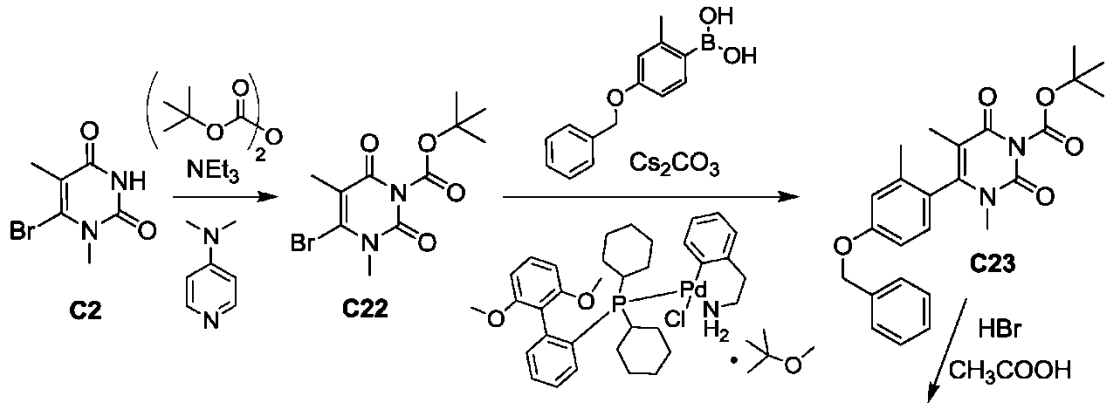
*Etapa 7. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**6**).*

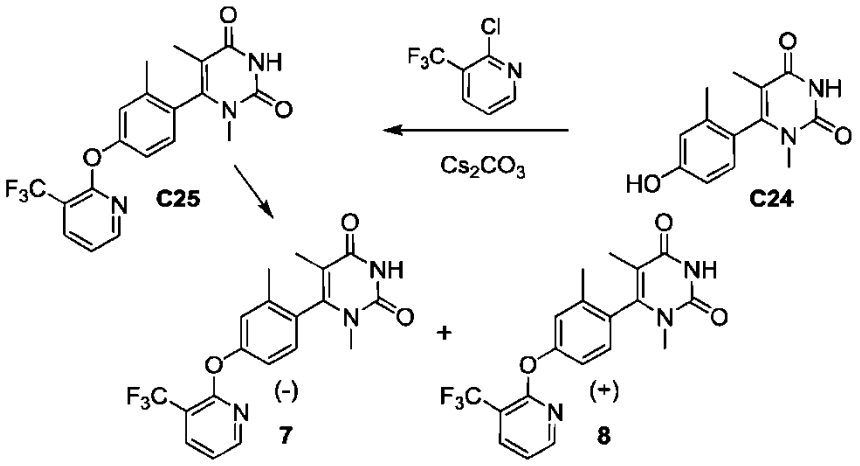
Una solución de C**21** (82 mg, 0.16 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora.

Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se disolvió en metanol (5 mL), se trató con carbonato de potasio (68 mg, 0.49 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró; la purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente: acetato de etilo) produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 28 mg, 75 µmoles, 47%. LCMS *m/z* 372.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Ejemplos 7 y 8

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





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

El compuesto **C2** (800 mg, 3.65 mmoles), dicarbonato de di-*ter*-butilo (99%, 966 mg, 4.38 mmoles), trietilamina (0.62 mL, 4.4 mmoles) y 4-(dimetilamin)piridina (45 mg, 0.36 mmoles) se combinaron en tetrahidrofurano (15 mL) y se calentaron a 70°C durante 1 hora, luego se les permitió agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 25% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1.10 g, 3.45 mmoles, 94%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-*metilfenil*]-3,5-di*metil*-2,6-dioxo-3,6-di*hidro*pirimidin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C23**).*

Una mezcla de C**22** (1.00 g, 3.13 mmoles), ácido [4-(benciloxi)-2-metilfenil]borónico (98%, 1.16 g, 4.68 mmoles), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II) - *ter*-butil metil éter (precatalizador S-Phos) (119 mg, 0.156 mmoles), y carbonato de cesio (3.06 g, 9.39 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) y agua (3 mL) se calentó a 50°C durante 66 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y después se filtró para retirar sólidos suspendidos. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 970 mg, 2.22 mmoles, 71%. LCMS *m/z* 337.2 [(M-Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.48 (m, 5H), 6.91-

7.01 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

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

El compuesto **C23** (250 mg, 0.573 mmoles) se mezcló con una solución al 30% de bromuro de hidrógeno en ácido acético (1 mL, 5 mmoles) y se le permitió agitarse durante 18 horas a temperatura ambiente. Después del retiro de ácido acético bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 4 M para proporcionar una mezcla ligeramente turbia; esta se evaporó hasta secarse, y el sólido resultante se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 4 N, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 125 mg, 0.508 mmoles, 89%. LCMS *m/z* 247.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 9.71 (v br s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.1, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

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

*diona (**C25**).*

Se combinaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (98%, 269 mg, 1.45 mmoles), **C24** (325 mg, 1.32 mmoles) y carbonato de cesio (521 mg, 1.60 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) y la suspensión resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos y se recolectó por filtración, proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 440 mg, 1.12 mmoles, 85%. LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.36 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Etapa 5. Aislamiento de (-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-

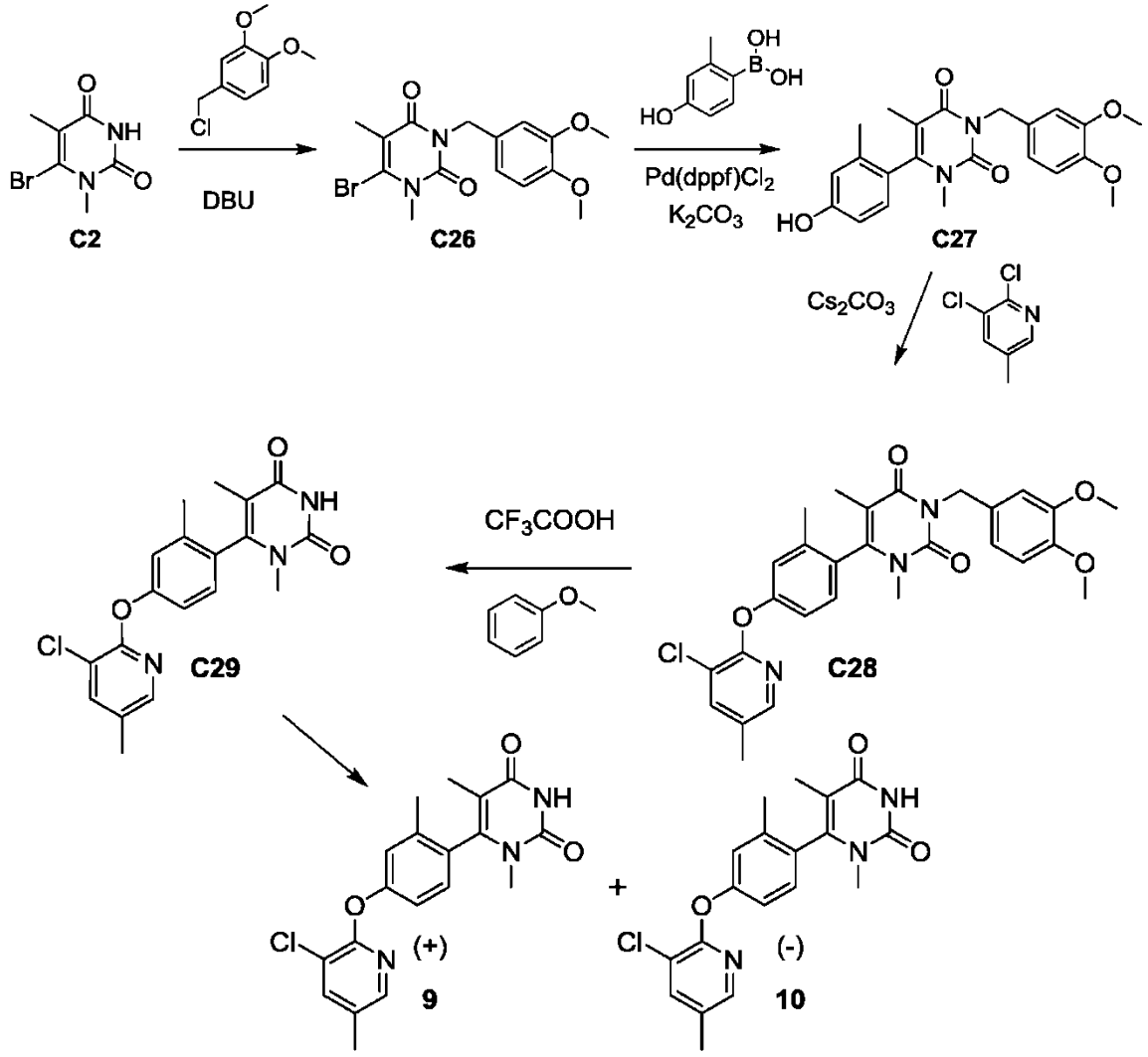
*2,4(1H,3H)-diona (**7**) y (+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**8**).*

El racemato **C25** (1.30 g, 3.32 mmoles) se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía quiral (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2; Gradiente: heptano / etanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido marrón que mostró una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **7**. Rendimiento: 536 mg, 1.37 mmoles, 41%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido marrón pero con una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **8**. Rendimiento: 553 mg, 1.41 mmoles, 42%. **7**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (ddq, *J*=4.9, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (ddq, *J*=7.6, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H). **8**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Ejemplos 9 y 10

(+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-

*1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**9**) y (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**10**)*



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

Se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (98%, 5.57 mL, 36.5 mmoles) a una suspensión de C**2** (4.00 g, 18.3

mmoles) y 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenceno (5.16 g, 27.6 mmoles) en acetonitrilo (80 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. Después de retirar el solvente *in vacuo*, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 5.70 g, 15.4 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

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

Una solución acuosa de carbonato de potasio (3.0 M, 14 mL, 42 mmoles) se agregó a una mezcla de C**26** (5.00 g, 13.5 mmoles), ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico (4.12 g, 27.1 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (98%, 1.13 g, 1.36 mmoles) y 1,4-dioxano (120 mL). Después la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se filtró a través de

tierra de diatomeas. La capa orgánica del filtrado se lavó de modo secuencial con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación utilizó cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 75% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como una espuma blanca. Rendimiento: 2.71 g, 6.84 mmoles, 51%. LCMS *m/z* 397.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.16 (cuarteto AB, J_{AB}=13.3 Hz, Δv_{AB}=19.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

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

Una mezcla de 2,3-dicloro-5-metilopiridina (735 mg, 4.54 mmoles), **C27** (1.5 g, 3.8 mmoles) y carbonato de cesio (2.46 g, 7.55 mmoles) en dimetilsulfóxido (36 mL) se agitó a 100°C durante 40 horas, y a 120°C durante 48 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300

mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 1.7 g, 3.2 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.92 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.23 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.10-7.12 (br s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.16 (cuarteto AB, J_{AB}=13.4 Hz, Δv_{AB}=20.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

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

Este experimento se llevó a cabo en tres lotes. Una mezcla de C**28** (600 mg, 1.15 mmoles) y metoxibenceno (622 mg, 5.75 mmoles) en ácido trifluoroacético (20 mL) se agitó a 120°C durante 48 horas, después a 125°C durante otras 48 horas. Los tres lotes se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 70% de acetato de etilo en

éter de petróleo). El producto se obtuvo como un sólido café claro. Rendimiento: 690 mg, 1.86 mmoles, 54%. LCMS *m/z* 371.8, 373.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.92 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H).

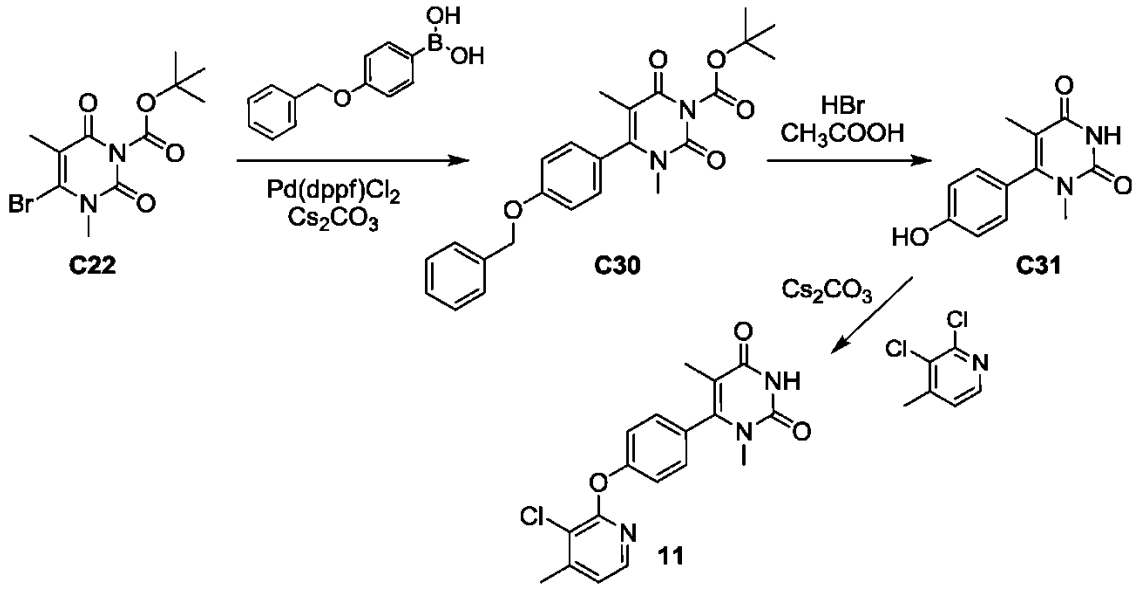
*Etapa 5. Aislamiento de (+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**9**) y (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**10**).*

El compuesto **C29** (690 mg, 1.86 mmoles) se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 7:3 dióxido de carbono / metanol). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **9**. Rendimiento: 240 mg, 0.645 mmoles, 35%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido pero con una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **10**. Rendimiento: 250 mg, 0.672 mmoles, 36%. **9**: LCMS

m/z 372.1, 374.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 3H), 2.18-2.19 (m, 3H), 1.67 (s, 3H). **10**: LCMS *m/z* 372.1, 374.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=0.7, 0.7 Hz, 3H), 2.19 (d, *J*=0.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

Ejemplo 11

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



Etapa 1. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)fenil]-3,5-

*dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (**C30**).*

Una solución de C**22** (23.3 g, 73.0 mmoles), ácido [4-(benciloxi)fenil]borónico (25 g, 110 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (2.68 g, 3.66 mmoles), y carbonato de cesio (95.2 g, 292 mmoles) en 2-metiltetrahidrofurano (360 mL) y agua (120 mL) se purgó con nitrógeno y se calentaron a 50°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se combinó con el sólido recolectado de la filtración inicial, y se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla 1:3 de acetato de etilo y heptano, se agitó durante varios minutos, y se filtró, proporcionando el producto como un sólido gris, el cual se utilizó sin

purificación adicional. Rendimiento: 21.8 g, 51.6 mmoles, 71%. LCMS *m/z* 323.1 [(M-Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 7.46-7.51 (m, 2H), 7.42 (br dd, *J*=7.5, 7.4 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.18 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

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

El compuesto **C30** (21.8 g, 51.6 mmoles) se mezcló con una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético (100 mL, 520 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El ácido acético se retiró bajo presión reducida, y el aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de etanol y se diluyó con agua, proporcionando una mezcla ligeramente turbia. Después, ésta se evaporó hasta secarse, el sólido resultante se suspendió en agua y se agitó durante varios minutos. La filtración proporcionó el producto como un sólido marrón, el cual se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 11.4 g, 49.1 mmoles, 95%. LCMS *m/z* 233.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.14 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.89 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

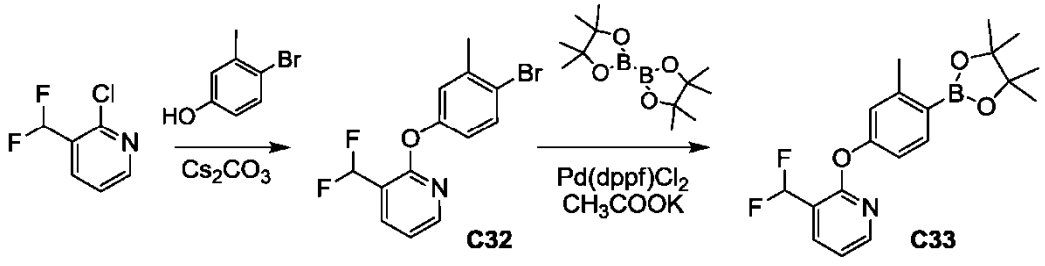
*Etapa 3. Síntesis de 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**11**).*

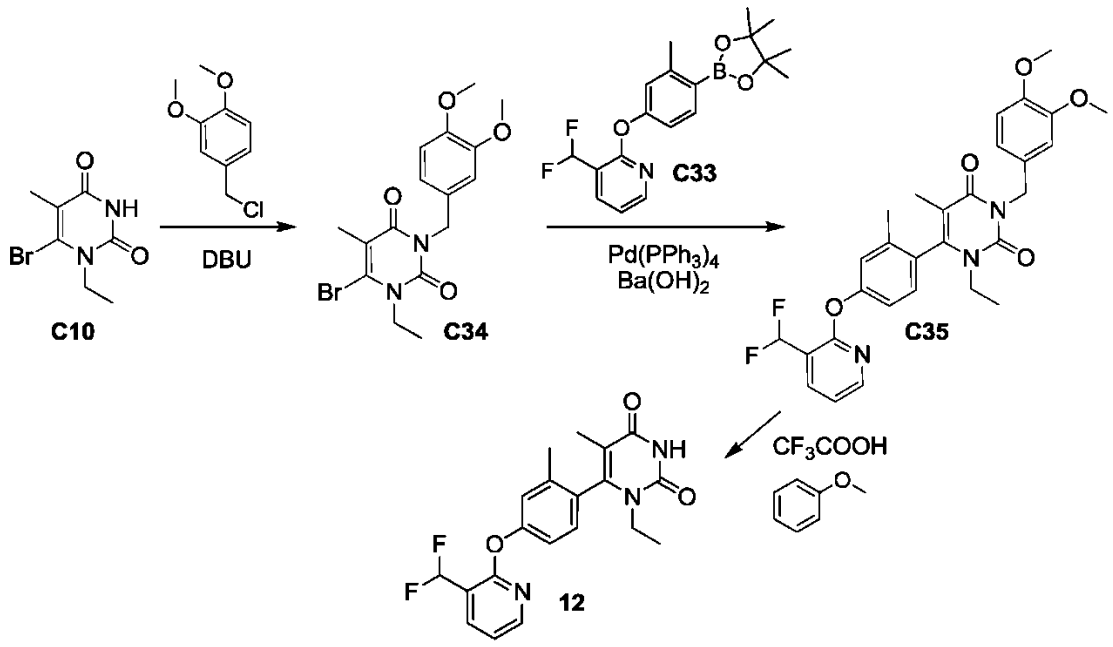
Se agregó carbonato de cesio (32.6 g, 100 mmoles) a una mezcla de C**31** (11.4 g, 49.1 mmoles) y 2,3-dicloro-4-metilpiridina (11.9 g, 73.4 mmoles) en 1-metilopirrolidin-2-ona (100 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 24 horas. Se agregó 2,3-dicloro-4-metilpiridina (4.0 g, 25 mmoles) adicional, y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió aproximadamente a 50°C y se vertió en agua helada (500 mL); la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y después se filtró. El sólido recolectado se disolvió en etanol caliente (600 mL), se trató con carbón vegetal y sulfato de magnesio, y se agitó bajo calentamiento durante 10 minutos. La mezcla caliente se filtró a través de tierra de diatomeas, y el filtrado caliente se diluyó con heptano (400 mL) mientras se agitaba, entonces se enfrió a 0°C. Después de la agitación durante 45 minutos a 0°C, la mezcla se filtró para proporcionar el producto sin purificar como un sólido blanquecino (11.75 g). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se suspendió en dietiléter, y se filtró para proporcionar un sólido, que

se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente; los extractos de acetato de etilo combinados se concentraron *in vacuo*, produciendo producto sin purificar adicional (2 g). Los dos lotes de producto sin purificar se combinaron y recristalizaron a partir de acetato de etilo / heptano para proporcionar el producto final como un sólido blanco. Rendimiento: 11.1 g, 31.0 mmoles, 63%. LCMS *m/z* 358.2, 360.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.00 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.21 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

Ejemplo 12

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





*Etapa 1. Síntesis de 2-(4-bromo-3-metilofenoxi)-3-(difluoromtil)*piridina *(**C32**).*

A una mezcla de 2-cloro-3-(difluorometil)piridina (15 g, 92 mmoles) y carbonato de cesio (90 g, 280 mmoles) en dimetilsulfóxido (300 mL) se agregó 4-bromo-3-metilfenol (19.8 g, 106 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas, luego se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 40:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionaron el producto

como un sólido blanco. Rendimiento: 27 g, 86 mmoles, 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.10 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J_{HF}=54.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

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

A una mezcla de C**32** (27 g, 86 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (32.8 g, 129 mmoles) y acetato de potasio (25.8 g, 263 mmoles) en 1,4-dioxano (500 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (6.3 g, 8.6 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas, después se filtró. Después de la concentración del filtrado bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 16 g, 44 mmoles, 51%. LCMS *m/z* 362.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.22 (m, 1H), 8.07 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H),

7.07 (t, J_{HF}=55.0 Hz, 1H), 6.93 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 6.90 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

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

El compuesto **C10** se convirtió al producto de acuerdo con el método utilizado para síntesis de C**26** en los Ejemplos 9 y 10. El producto se obtuvo como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 720 mg, 1.88 mmoles, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-7.14 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

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

A una mezcla de C**34** (57.5 mg, 0.150 mmoles), **C33** (108 mg, 0.299 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (17 mg, 15 µmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 mL) y agua (20 gotas) se agregó hidróxido de bario (77 mg, 0.45 mmoles).

La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas, luego se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg, 56 µmoles, 37%. LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H), 7.02 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.9 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

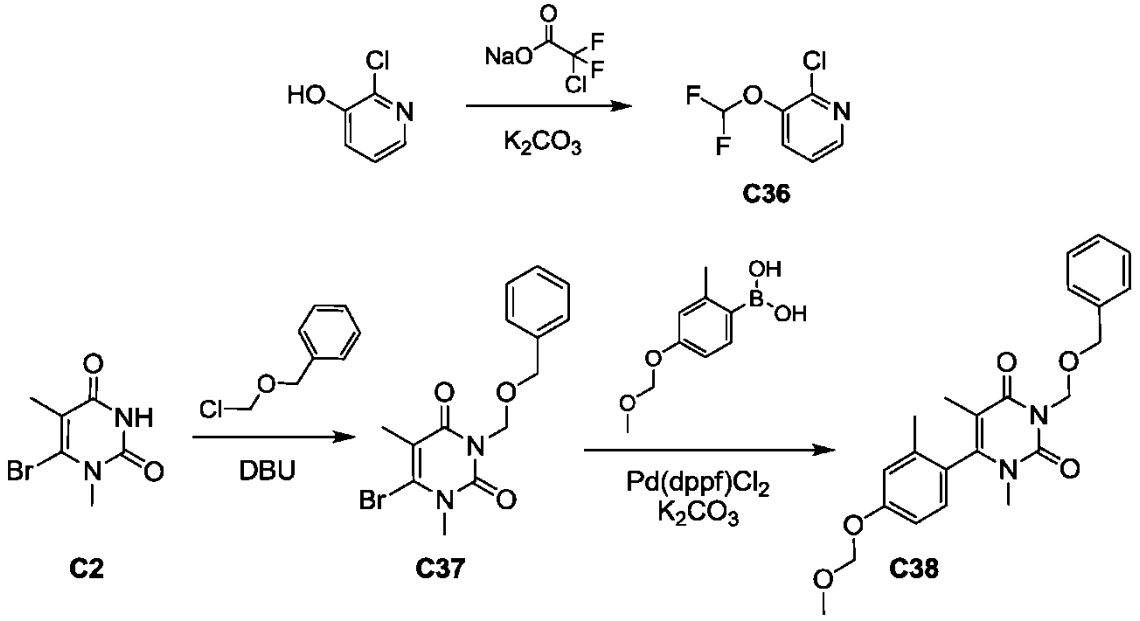
*Etapa 5. Síntesis de 6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**12**).*

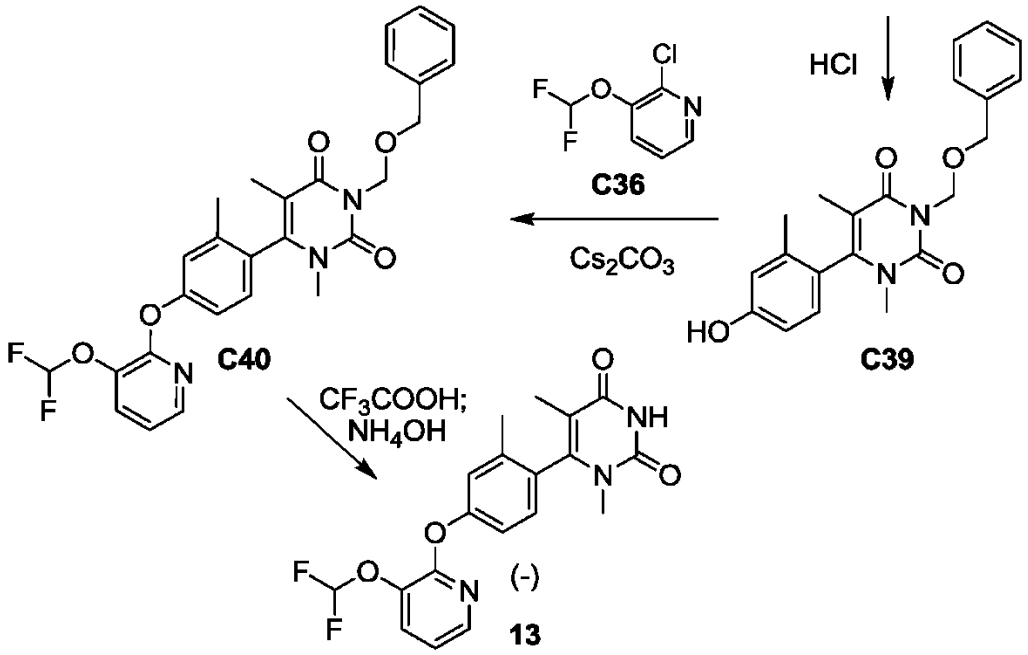
El compuesto **C35** se desprotegió utilizando el método descrito para la síntesis de C**29** en los Ejemplos 9 y 10. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0.05% ácido

trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 30% a 50% B). LCMS *m/z* 388.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J_{HF}=54.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.18 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.95 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 13

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





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

Esta reacción se llevó a cabo 3 veces. Una mezcla de carbonato de potasio (282 g, 2.04 moles) y N,*N*-dimetilformamida (750 mL) se calentó a 100°C y se trató lentamente, de una manera por goteo durante 1 hora, con una solución de 2-cloropiridin-3-ol (66.7 g, 515 mmoles) y cloro(difluoro)acetato de sodio (200 g, 1.31 moles) en *N,N*-dimetilformamida (750 mL). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora, entonces se enfrió a 25°C y se dividió entre agua (10 L) y

ter-butil metil éter (5 L). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 2.5 L), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (6 x 2.5 L), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. Los productos sin purificar combinados de las tres reacciones se purificaron mediante destilación a presión reducida (30-40°C, 1-5 mm Hg) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 192 g, 1.07 moles, 69%. LCMS *m/z* 180.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.30 (m, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.28 (br dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J_{HF}=72.5 Hz, 1H).

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

Se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6.00 mL, 40.2 mmoles) a una suspensión de C**2** (8.00 g, 36.5 mmoles) y bencil clorometil éter (95%, 5.86 mL, 40.2 mmoles) en acetonitrilo (100 mL). Después de 90 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua, y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron de modo

secuencial con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 10% a 25% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10.1 g, 29.8 mmoles, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

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

A una mezcla de C**37** (10.5 g, 31.0 mmoles), ácido [4-(metoximetoxi)-2-metilfenil]borónico (7.58 g, 38.7 mmoles) y carbonato de potasio (13 g, 94 mmoles) en 1,4-dioxano (170 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]-dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (1.3 g, 1.6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento:

10.5 g, 25.6 mmoles, 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.46 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 5.60 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=9.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H).

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

A una solución de C**38** (9.0 g, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) se agregó ácido clorhídrico acuoso (8 M, 70 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con acetato de etilo (5 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 6.3 g, 17 mmoles, 77%. LCMS *m/z* 389.0 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.61 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=9.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

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

Una suspensión de C**39** (10 g, 27 mmoles), **C36** (5.88 g, 32.7 mmoles), y carbonato de cesio (99%, 13.5 g, 41.0 mmoles) en dimetilsulfóxido (200 mL) se calentó a 80°C durante 18 horas. El compuesto **C36** (2.9 g, 16 mmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas, después a 80°C durante 66 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 300 mL), se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (200 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 50% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un aceite amarillo claro viscoso. Rendimiento: 10.8 g, 21.2 mmoles, 78%. LCMS *m/z* 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.11-7.16 (m,

2H), 7.10 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 5.61 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, Δv_{AB}=9.2 Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

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

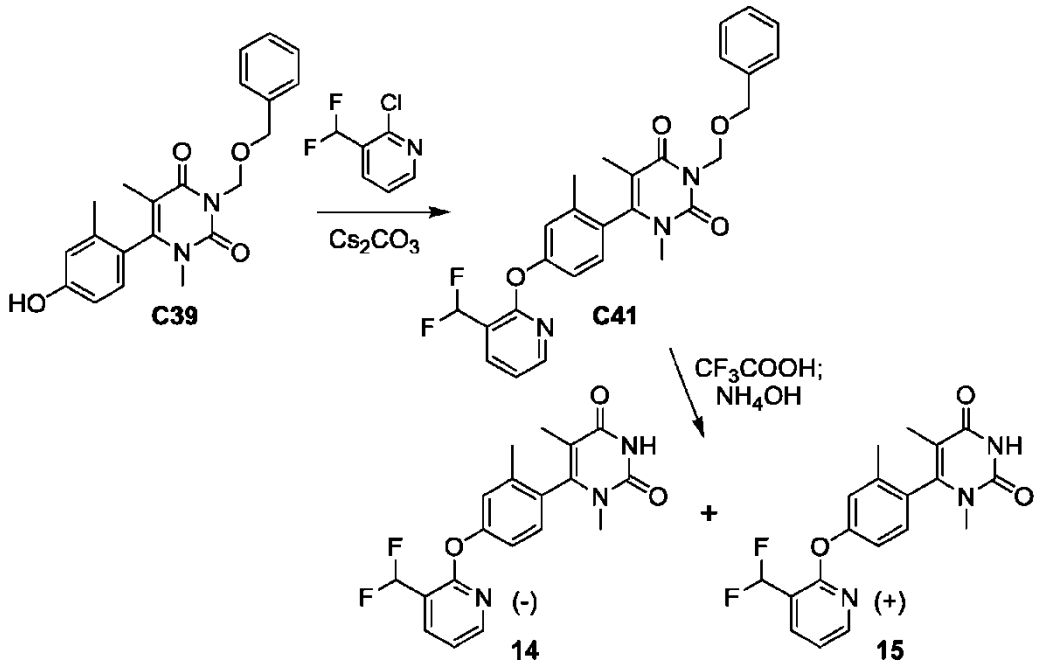
Una mezcla de C**40** (10.8 g, 21.2 mmoles) y ácido trifluoroacético (110 mL) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se trató con diclorometano y se concentró nuevamente, luego se trató con tetrahidrofurano, se concentró bajo presión reducida, y se secó bajo alto vacío. El residuo se diluyó con tetrahidrofurano (50 mL), se enfrió en un baño helado, y se trató con hidróxido de amonio concentrado (50 mL). El matraz se retiró del baño helado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos; después de retirar el solvente *in vacuo*, la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo una mezcla racémica de **13** y su atropenantiómero. Esta se combinó con material obtenido de una reacción similar llevada a cabo en **C40** (15.3 g, 30.0

mmoles), y se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 3:2). El primer atropenantiómero de elución, que mostró una rotación negativa (-), se asignó como atropenantiómero **13**. Rendimiento: 4.8 g, 12 mmoles, 23%. Este material se disolvió en acetato de etilo caliente (200 mL) y se trató lentamente con heptano (100 mL) mientras se mantuvo la mezcla a reflujo. Después de enfriar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se enfrió a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La filtración proporcionó el producto como un sólido blanco polvoso. Rendimiento: 4.17 g, 10.7 mmoles, 89% a partir de la recristalización. LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.06 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J_{HF}=73.4 Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

Ejemplos 14 y 15

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

*dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**15**)*



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

El compuesto **C39** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina utilizando el método descrito para la síntesis de C**40** en el Ejemplo 13. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 17.3 g, 35.1 mmoles, 86%. LCMS *m/z* 494.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 5.62 (cuarteto AB, J_{AB}=9.5 Hz, Δv_{AB}=9.5 Hz, 2H), 4.80 (br

s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

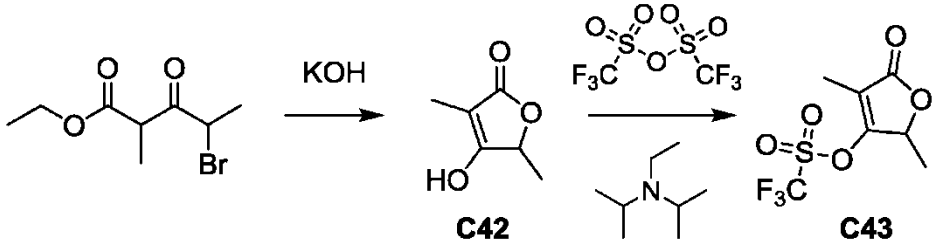
*Etapa 2. Síntesis de (-)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**14**) y (+)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**15**).*

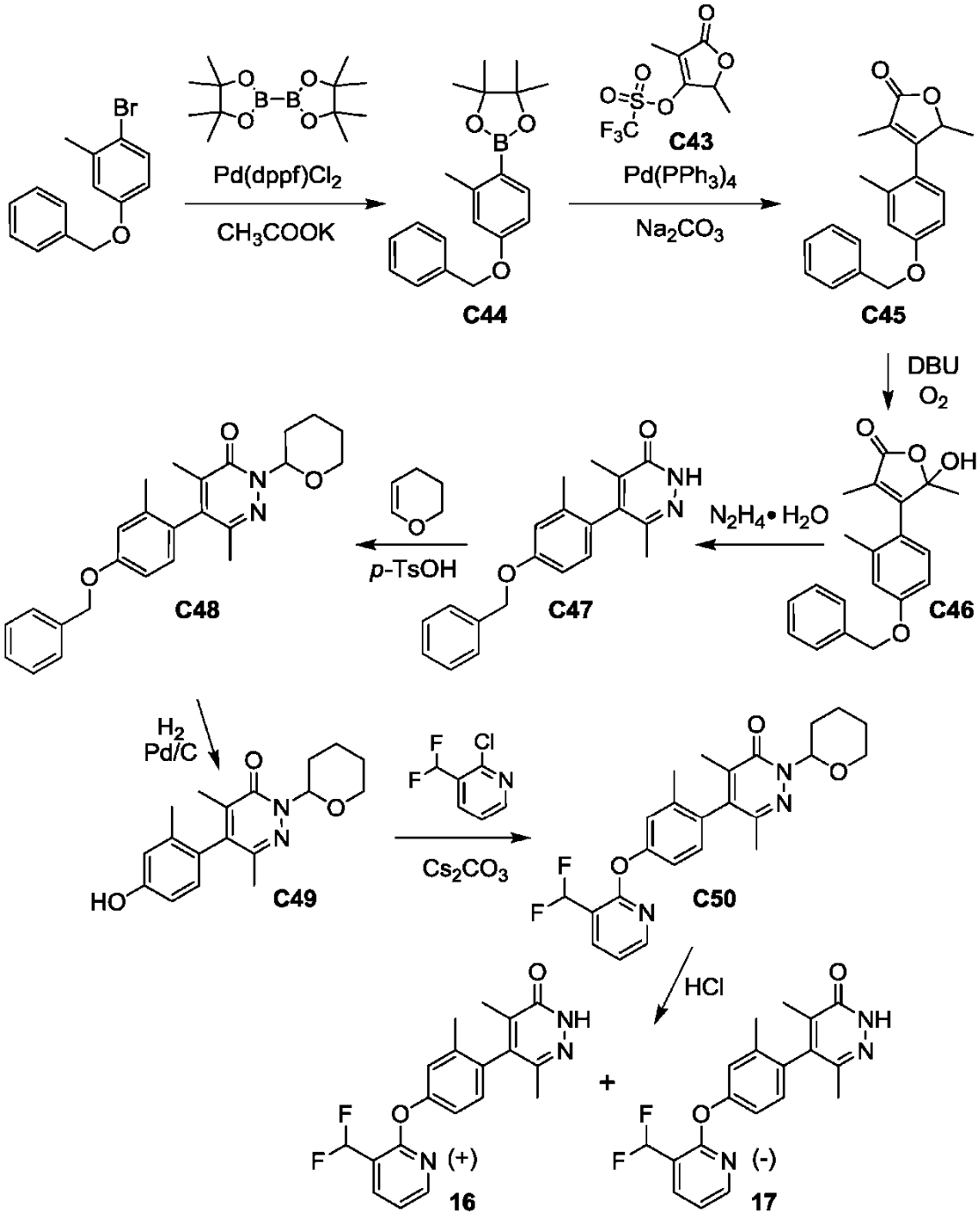
El compuesto **C41** se convirtió a una mezcla racémica de los productos utilizando el método descrito para la síntesis **13** en el Ejemplo 13. Este racemato se obtuvo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 12.1 g, 32.4 mmoles, 92%. Se separó en sus componentes atropenantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-2, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 55:45). El primer atropenantiómero de elución mostró una rotación negativa (-), y se designó como el Ejemplo **14** (5.15 g). Este material se disolvió en acetato de etilo caliente, se concentró a un volumen de 50 mL, y se le dejó cristalizar a temperatura ambiente; **14** se aisló como un sólido blanco, 3.35 g. El filtrado se concentró y se recristalizó de modo similar para proporcionar un sólido blanco (450 mg). Producción combinada de **14**: 3.8 g, 10 mmoles, 28%. El segundo atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido

blanquecino que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **15**. Rendimiento: 4.9 g, 13.1 mmoles, 37%. **14**: LCMS *m/z* 374.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (br s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H). **15**: LCMS *m/z* 374.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 8.29 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{HF}=55.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Ejemplos 16 y 17

*(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-*metilfenil)*-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ono (**16**) y (-)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-*metilfenil)*-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ono (**17**)*




Br
Pd(dppf)Cl2
CH3COOK
C44
C43
Pd(PPh3)4
Na2CO3
C45
DBU
O2
C46
N2H4• H2O
C47
p-TsOH
C48
H2
Pd/C
C49
Cs2CO3
C50
HCl
(+)
16
(-)
17

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

La metilación de 3-oxopentanoato de etilo de acuerdo con el método de D. Kalaitzakis et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2418-2426, proporcionó 2-metil-3-oxopentanoato de etilo; el tratamiento posterior con 1 equivalente de bromo en cloroformo proporcionó 4-bromo-2-metil-3-oxopentanoato de etilo. Este material sin purificar (139 g, 586 mmoles) se agregó lentamente a una solución de hidróxido de potasio a 0°C (98.7 g, 1.76 moles) en agua (700 mL). La temperatura de reacción interna se elevó a 30°C durante la adición. La mezcla de reacción entonces se sometió a una agitación vigorosa durante 4 horas en un baño helado, hasta el punto en que se acidificó mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo tres veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de aceite

y sólido (81.3 g). Este material se suspendió en cloroformo (200 mL); los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron con cloroformo (2 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y se trataron con una mezcla 3:1 de heptano y dietiléter (300 mL). La mezcla se revolvió vigorosamente hasta que algo del aceite comenzó a solidificarse. Entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido oleoso (60.2 g). Después de la adición de una mezcla 3:1 de heptano y dietiléter (300 mL) y agitación vigorosa durante 10 minutos, la filtración proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 28.0 g, 219 mmoles, 37%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (br q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

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

Se agregó trifluorometansulfónico anhídrido (23.7 mL, 140 mmoles) en porciones a una solución de C**42** (15.0 g, 117 mmoles) y N,*N*-diisopropiletilamina (99%, 24.8 mL, 140 mmoles) en diclorometano (500 mL) a –20°C, a una tasa suficiente para mantener la temperatura de reacción interna

debajo de –10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a partir de –20°C a 0°C durante 5 horas. Entonces se hizo pasar a través de una conexión de gel de sílice, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró *in vacuo*. El residuo se suspendió en dietiléter y se filtró; el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación utilizó la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 17% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 21.06 g, 80.94 mmoles, 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

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

El éter bencílico de 4-bromo-3-metilfenilosa convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de C**33** en el Ejemplo 12. El producto se aisló como un gel amarillo. Rendimiento: 15 g, 46 mmoles, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

Etapa 4. Síntesis de 4-[4-(benciloxi)-2-

metilfenil*]-3,5-dimetilfuran-2(5*H*)-ona (**C45**).*

El compuesto **C43** (5.0 g, 19 mmoles), **C44** (7.48 g, 23.1 mmoles), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2.22 g, 1.92 mmoles), y carbonato de sodio (4.07 g, 38.4 mmoles) se combinaron en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (5 mL), y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación utilizó la cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 10:1, después 5:1) produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 5.8 g, 19 mmoles, 100%. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.94 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.88 (br dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (qq, *J*=6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

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

Una solución de C**45** (5.4 g, 18 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (13.3 g, 87.4 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se enfrió a −60°C. Se burbujeó oxígeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos a −60°C; luego la

solución se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 5:1) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.5 g, 11 mmoles, 61%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

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

Una mezcla de C**46** (3.5 g, 11 mmoles) e hidrato de hidracina (85% en agua, 1.9 g, 32 mmoles) en *n*-butanol (60 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después del retiro de volátiles bajo presión reducida, el residuo se agitó con acetato de etilo (20 mL) durante 30 minutos, después de lo cual la filtración produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2.0 g, 6.2 mmoles, 56%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

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

Una mezcla de C**47** (17.8 g, 55.6 mmoles), 3,4-dihidro-2*H*-piran (233 g, 2.77 moles) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (2.1 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano (800 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Se agregó trietilamina (10 mL, 72 mmoles), y la mezcla se concentró *in vacuo.* La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido, que presume ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 20 g, 49 mmoles, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7.32-7.50 (m, 5H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.01 y 2.04 (2 s, 3H total), 1.97 y 1.98 (2 s, 3H total), 1.89 y 1.89 (2 s, 3H total).

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

*(**C49**).*

Se agregó paladio (10% en carbono, 1.16 g, 1.09 mmoles) a una solución de C**48** (1.47 g, 3.63 mmoles) en metanol (30 mL) y acetato de etilo (10 mL), y la mezcla se hidrogenó (50 psi) en un agitador Parr durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y la almohadilla de filtro se enjuagó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y se trituraron con heptano, proporcionando el producto como un sólido blanco, a juicio de ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 1.01 g, 3.21 mmoles, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 6.74-6.85 (m, 3H), 6.12-6.17 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.99 y 2.01 (2 s, 3H total), 1.97 y 1.98 (2 s, 3H total), 1.89 y 1.89 (2 s, 3H total).

*Etapa 9. Síntesis de 5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (**C50**).*

El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-(difluorometil)piridina utilizando el método descrito para la

síntesis de C**8** en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo como un sólido blanco, que presume ser una mezcla de atropisómeros diastereoisoméricos a partir de su espectro ^{1}H NMR. Rendimiento: 17.5 g, 39.6 mmoles, 82%. LCMS *m/z* 358.2 [(M - tetrahidropirano)+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.35 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{HF}=54.5 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 5.92-5.98 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.02 y 2.03 (2 br s, 3H total), 1.93-2.0 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H).

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

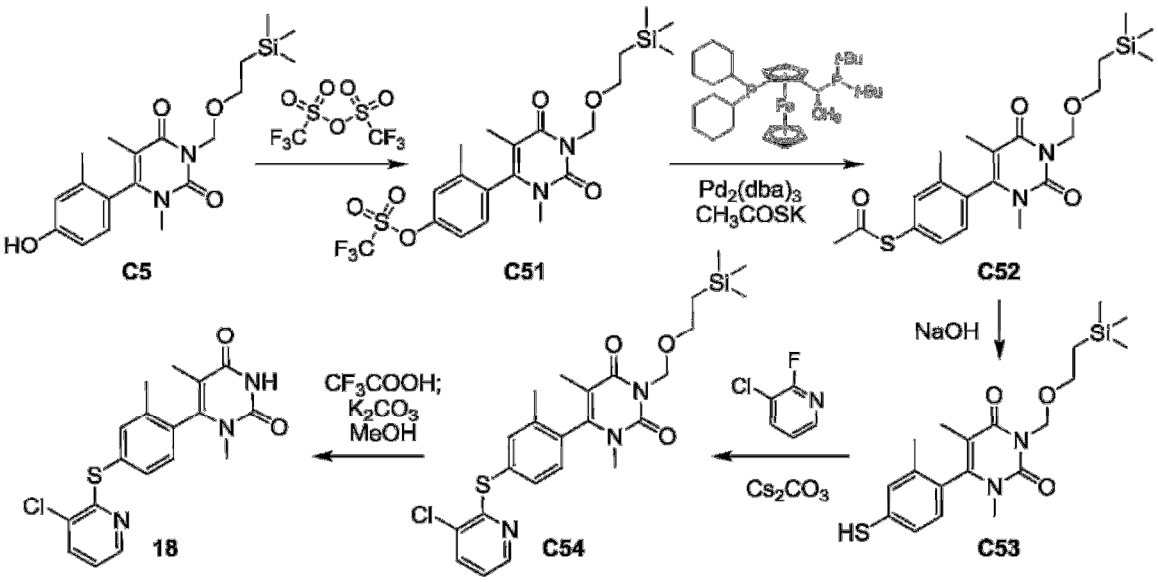
Se agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 198 mL, 792 mmoles) a una solución de C**50** (17.5 g, 39.6 mmoles) en diclorometano (200 mL) y 1,4-dioxano (200 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después que los solventes se retiraron *in vacuo*, el

residuo se suspendió en dietiléter (200 mL) y se trató lentamente con una solución acuosa media saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión se agitó vigorosamente durante 15 minutos, después se filtró; el sólido recolectado se lavó dos veces con agua y dos veces con dietiléter. Entonces el sólido se suspendió en etanol (200 mL), se concentró hasta secarse, se resuspendió en etanol (200 mL) y se concentró una vez más. El residuo de modo similar se trató con dietiléter y con heptano para proporcionar el producto racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 12.0 g, 33.6 mmoles, 85%. LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (br s, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{HF}=54.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). La separación del racemato en sus atropenantiómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono / metanol 85:15). El primer atropenantiómero de elución, se obtuvo como un sólido blanco que mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo **16**. Rendimiento: 5.22 g, 14.6 mmoles, 37%. El segundo atropenantiómero de elución, también se obtuvo como un sólido

blanco pero con una rotación negativa (-), se designó como el Ejemplo **17**. Rendimiento: 5.31 g, 14.8 mmoles, 37%. **16**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). **17**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.5 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

Ejemplo 18

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



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

Se agregó lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (1.3 g, 4.6 mmoles) a una solución a 0°C de C**5** (600 mg, 1.6 mmoles) en piridina (15 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después que se ha retirado el solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 17% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 790 mg, 1.55 mmoles, 97%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 5.50 (cuarteto AB, J_{AB}=9.2 Hz, Δv_{AB}=4.1 Hz, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27

mg, 29 µmoles) y (*R*)-(-)-1-[(S_P)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*ter*-butilofosfina (ligando de Josiphos, 33 mg, 60 µmoles) a una solución de C**51** (305 mg, 0.600 mmoles) en tolueno desgasificado (7 mL), y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó tioacetato de potasio (274 mg, 2.40 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas. Después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y la almohadilla se lavó con acetato de etilo; los filtrados combinados se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como una goma café. Rendimiento: 172 mg, 0.396 mmoles, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.44 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

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

Una solución de C**52** (300 mg, 0.69 mmoles) e

hidróxido de potasio (168 mg, 2.99 mmoles) en una mezcla de metanol (10 mL) y agua (3 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico acuoso 1 M, la mezcla se concentró *in vacuo*. La cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 3:1) proporcionó el producto como un jarabe amarillo. Rendimiento: 170 mg, 0.433 mmoles, 63% producción.

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

El compuesto **C53** se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoropiridina utilizando el método descrito para la síntesis de C**8** en los Ejemplos 3 y 4. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg, 40 µmoles, 40%.

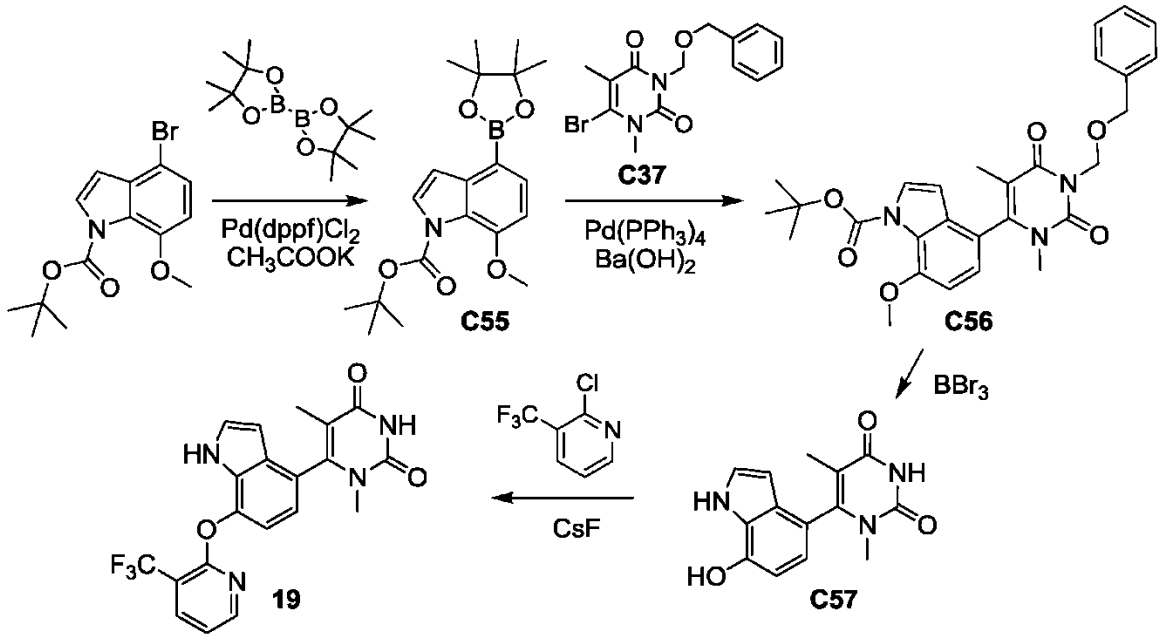
*Etapa 5. Síntesis de 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**18**).*

Una solución de C**54** (20 mg, 40 µmoles) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en metanol (5 mL). Se agregó carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 1:2) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7.5 mg, 20 µmoles, 50%. LCMS *m/z* 374.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Ejemplo 19

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



*Etapa 1. Síntesis de 7-metoxi-4-(4,4,5,5-tetra*metil-*1,3,2-dioxaborolan-2-*il)-*1*H-*indol-1-carboxilato de ter-butilo (**C55**).*

A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (que puede prepararse mediante la protección del *ter*-butoxicarbonilo del 4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol) (1.0 g, 3.1 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1.46 g, 5.75 mmoles), acetato de potasio (902 mg, 9.19 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II), complejo de

diclorometano (498 mg, 0.610 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 120°C, luego se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 6% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 520 mg, 1.4 mmoles, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.37 (s, 12H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-{1-[(benciloxi)*metil]*-3,5-di*metil*-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetra*hidro*pirimidin-4-*il*}-7-metoxi-1*H*-indol-1-carboxilato de ter-butilo (**C56**).*

A una solución de C**55** (600 mg, 1.6 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó **C37** (600 mg, 1.8 mmoles), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (186 mg, 0.161 mmoles) e hidróxido de bario (830 mg, 4.8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60°C, luego se enfrió y se filtró; el filtrado se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 35% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el

producto como una goma amarilla. Rendimiento: 310 mg, 0.61 mmoles, 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 6.94 (cuarteto AB, J_{AB}=8.2 Hz, Δv_{AB}=35.2 Hz, 2H), 6.24 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.63 (cuarteto AB, J_{AB}=9.4 Hz, Δv_{AB}=6.7 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

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

Se agregó por goteo tribromuro de boro (1.5 g, 6.0 mmoles) a una solución de C**56** (310 mg, 0.61 mmoles) a −78°C en diclorometano (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de metanol (10 mL) y bicarbonato de sodio (1 g), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 4% metanol in diclorometano) proporcionó el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 40 mg, 0.15 mmoles, 24%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.70 (cuarteto AB, J_{AB}=7.7 Hz, Δv_{AB}=41.9 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.00

(s, 3H), 1.61 (s, 3H).

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

Se agregaron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (133 mg, 0.733 mmoles) y fluoruro de cesio (12 mg, 79 µmoles) a una solución de C**57** (20 mg, 74 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100°C, luego se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: 10:1 diclorometano / metanol) para proporcionar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 9.2 mg, 22 µmoles, 30%. LCMS *m/z* 417.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.27 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.28 (br dd, *J*=7, 5 Hz, 1H), 7.01 (cuarteto AB, J_{AB}=7.9 Hz, Δv_{AB}=4.4 Hz, 2H), 6.35 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

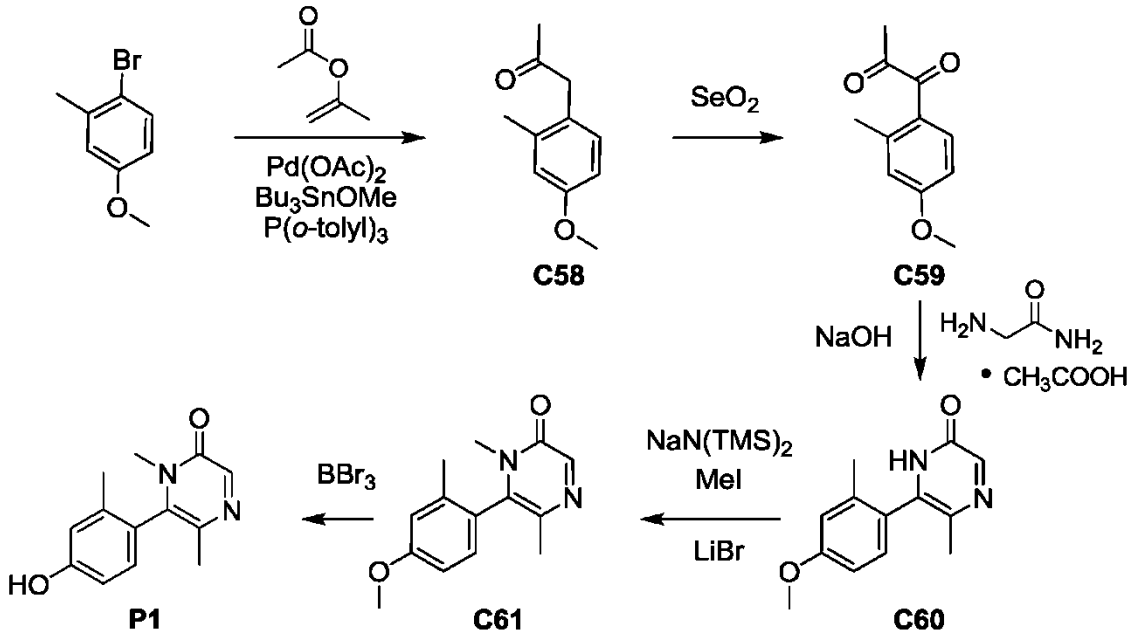
Preparaciones

Las Preparaciones P1 y P2 describen preparaciones de ciertos materiales de partida o intermediarios utilizados

para la preparación de los compuestos ejemplares de la invención.

Preparación P1

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



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

Este experimento se llevó a cabo cuatro veces. Se agitaron tributil(metoxi)estanano (400 g, 1.24 moles), 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (250 g, 1.24 moles), acetato de prop-1-en-2-ilo (187 g, 1.87 moles), acetato de paladio (II)(7.5 g, 33 mmoles) y tri-*o*-tolilfosfina (10 g, 33 mmoles) junto con tolueno (2 L) a 100°C durante 18 horas. Después se

enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución de fluoruro de potasio acuoso (4 M, 400 mL) y se agitó durante 2 horas a 40°C. La mezcla resultante se diluyó con tolueno (500 mL) y se filtró a través de tierra de diatomeas; la almohadilla del filtro se lavó completamente con acetato de etilo (2 x 1.5 L). La fase orgánica a partir de los filtrados combinados se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Producción combinada: 602 g, 3.38 moles, 68%. LCMS *m/z* 179.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

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

El compuesto **C58** (6.00 g, 33.7 mmoles) y dióxido de selenio (7.47 g, 67.3 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (50 mL) y se calentaron a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas; el filtrado se concentró *in*

vacuo. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 10% de acetato de etilo en heptano) proporcionaron el producto como un aceite amarillo brillante. Rendimiento: 2.55 g, 13.3 mmoles, 39%. LCMS *m/z* 193.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, mitad del cuarteto AB, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.78 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-metilopirazin-2(1H)-ona (**C60**).*

El compuesto **C59** (4.0 g, 21 mmoles) y acetato de glicinamida (2.79 g, 20.8 mmoles) se disolvieron en metanol (40 mL) y se enfriaron a −10°C. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa (12 N, 3.5 mL, 42 mmoles), y la mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua, y se agregó ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta que el pH fue aproximadamente de 7. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió con acetato de etilo / heptano 3:1, se agitó durante 5 minutos, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo) produjo el producto como un sólido marrón que contuvo 15% de un regioisómero no deseado; este material se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 2.0 g. LCMS *m/z* 231.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 6-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona (**C61**)*

El compuesto **C60** (de la etapa previa, 1.9 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 mL). Se agregó bromuro de litio (0.86 g, 9.9 mmoles) y bis(trimetilsilil)amida de sodio (95%, 1.91 g, 9.89 mmoles) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0.635 mL, 10.2 mmoles) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se llevó a un pH aproximadamente de 7 por adición lenta por porciones de ácido clorhídrico acuoso 1 M.

La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 75% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite naranja viscoso. Rendimiento: 1.67 g, 6.84 mmoles, 33% durante dos etapas. LCMS *m/z* 245.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H).

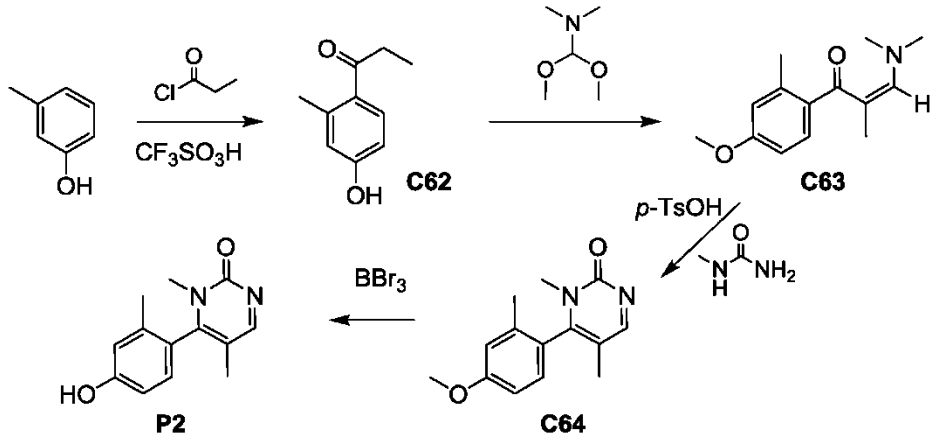
*Etapa 5. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona (**P1**).*

A una solución de C**61** (1.8 g, 7.4 mmoles) a -78°C en diclorometano (40 mL) se agregó una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1 M, 22 mL, 22 mmoles). El baño de enfriamiento se retiró después de 30 minutos, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La reacción se enfrió a −78°C, y se agregó lentamente metanol (10 mL); la mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después que se removió el solvente *in vacuo*, se agregó (20 mL) metanol, y la mezcla

nuevamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL), la capa acuosa se llevó a un pH 7 mediante la adición por porciones de una solución de carbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido marrón claro. Rendimiento: 1.4 g, 6.0 mmoles, 81%. LCMS *m/z* 231.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.85 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Preparación P2

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



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

Se combinó 3-metilfenol (9.0 g, 83 mmoles) con ácido trifluorometansulfónico (90 mL), se enfrió a –10°C, y se trató de una manera por goteo con cloruro de propanoilo (7.7 g, 83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a –10°C durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se vertió en agua helada (600 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 6.7 g, 41 mmoles, 49%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 2.92 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

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

Este experimento se llevó a cabo en cuatro lotes. Una mezcla de C**62** (1.0 g, 6.1 mmoles) y dimetilacetal de N,*N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 130°C durante 30 horas.

Las cuatro mezclas de reacción se combinaron y se concentraron hasta secarse, proporcionando el producto como un aceite oscuro. Este se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5.0 g, 21 mmoles, 86%.

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

Este experimento se llevó a cabo en dos lotes. Una mezcla de C**63** (de la etapa previa, 2.5 g, 11 mmoles), 1-metilurea (1.35 g, 18.2 mmoles) y ácido *p*-toluensulfónico (3.13 g, 18.2 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) se calentó hasta reflujo durante 40 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con tolueno (100 mL), se trató con ácido *p*-toluensulfónico (3.13 g, 18.2 mmoles) y se calentó hasta reflujo durante otras 20 horas. Los dos productos sin purificar se combinaron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% de metanol en diclorometano) proporcionaron el producto como un sólido café. Rendimiento: 2.5 g, 10 mmoles, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (br d, mitad del cuarteto AB, *J*=9 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

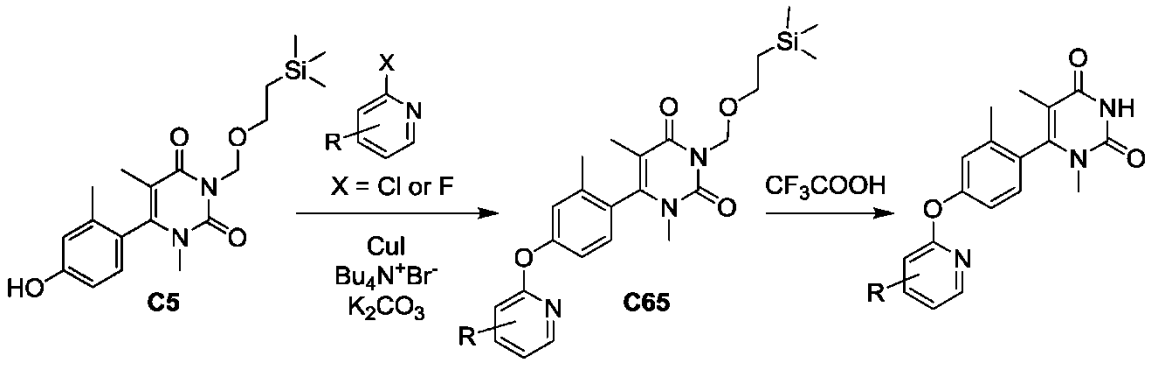
*Etapa 4. Síntesis de 6-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona (**P2**).*

A una solución de C**64** (2.5 g, 10 mmoles) a –70°C en diclorometano (100 mL) se agregó tribromuro de boro (17.9 g, 71.4 mmoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó de –60°C a –70°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se enfrió a –60°C y se enfrió bruscamente con metanol. Se agregó agua (100 mL), y la mezcla se ajustó a un pH de 6 mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL) y con acetato de etilo (5 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1, 40 mL) y el sólido se recolectó por filtración para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.2 g, 9.5 mmoles, 95%. LCMS *m/z* 231.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88-6.91 (br s, 1H), 6.87 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Método A

El Método A describe un método específico para preparaciones de ciertos compuestos ejemplares de la invención.

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



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

Una solución de C**5** en *N*,*N*-dimetilformamida (0.33 M, 300 µL, 100 µmoles) se combinó en un frasco de reacción con la 2-cloropiridina o 2-fluoropiridina (100 µmoles) sustituida apropiadamente. Se agregaron carbonato de potasio (300 µmoles), yoduro de cobre (I) (10 µmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (20 µmoles) bajo nitrógeno, y el frasco se tapó y se agitó a 130°C durante 16 horas. El solvente se retiró utilizando un concentrador SpeedVac®, y el residuo se

dividió entre acetato de etilo (1 mL) y agua (1 mL); la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto sin purificar, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa.

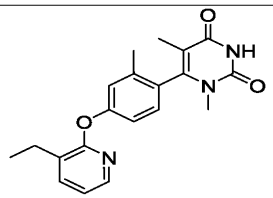
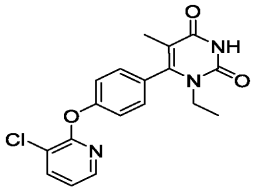
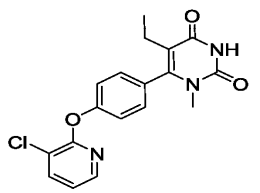
*Etapa 2. Síntesis de 1,5-di*metil-*6-[2-*metil-*4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]pirimidin-2,4(1*H,*3*H)-dionas.*

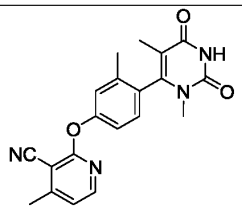
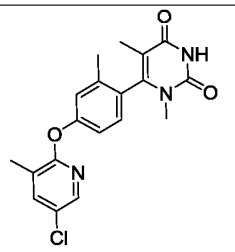
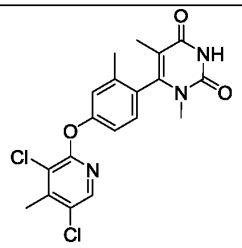
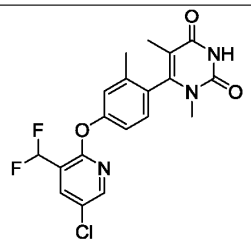
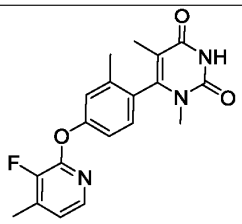
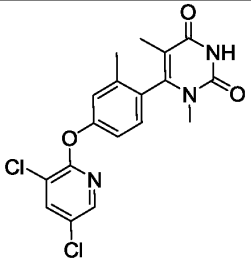
La 1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi sustituido)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**C65**) de la etapa previa se disolvió en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (4:1, 1 mL), y el frasco de reacción se tapó y se agitó a 30°C durante 16 horas. Después de retirar el solvente, el producto se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando uno de los siguientes sistemas: a) DIKMA Diamonsil (2) C18, 5 µm; Fase móvil A: agua que contuvo 0.225% de ácido fórmico; Fase móvil B: acetonitrilo que contuvo 0.225% de ácido fórmico; Gradiente: 35% a 70% B; b) Phenomenex Gemini C18, 8 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10;

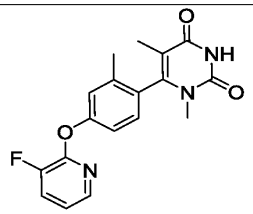
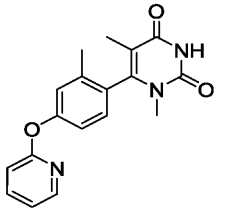
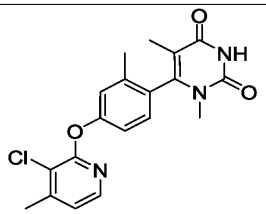
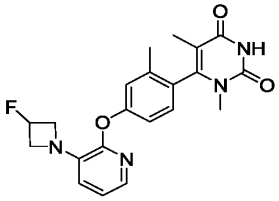
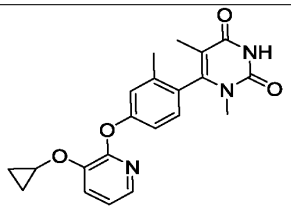
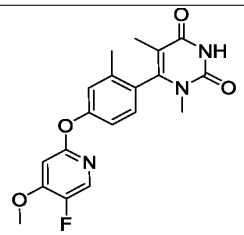
Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 35% a 75% B.

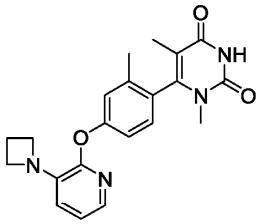
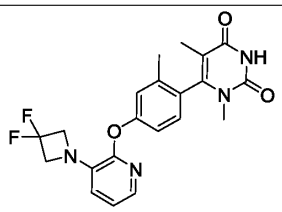
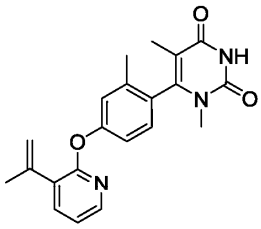
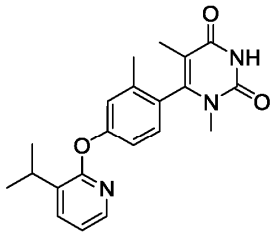
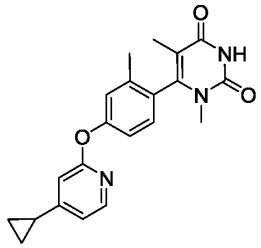
La Tabla 1 siguiente lista algunos compuestos ejemplares adicionales de la invención (Ejemplos 20-81) que se hicieron utilizando los métodos, intermediarios, y preparaciones descritas en la presente.

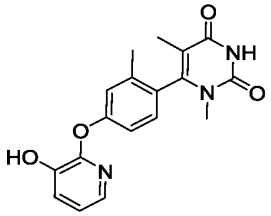
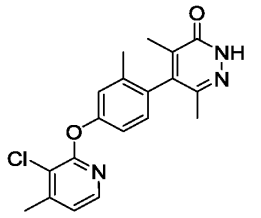
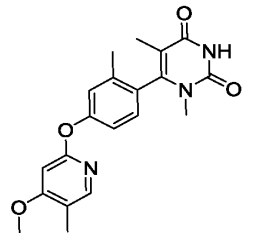
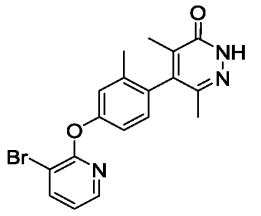
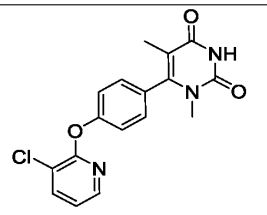
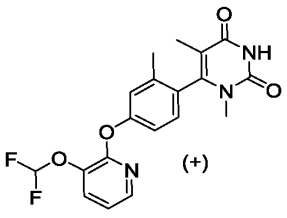
Tabla 1. Ejemplos 20 – 81 (que incluyen el Método de Síntesis y Datos Fisicomecánicos).

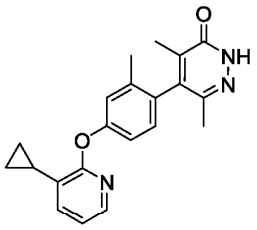
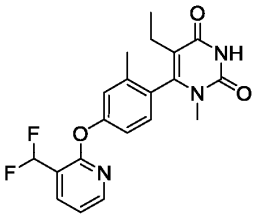
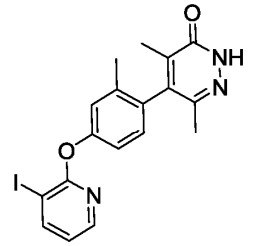
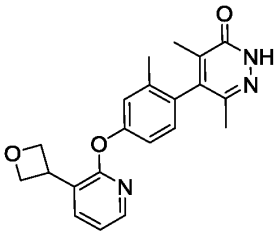
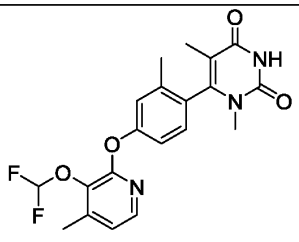
Número de Ejemplo	Estructura	Método de Síntesis: Número de Ejemplo; Fuente de Materiales de Partida no Comerciales	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), (ppm); LCMS, ión observado m/z $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); LCMS m/z $[M+H]^+$ (a menos que se indique de otro modo)
20		Ej. 1 & 2; **C5**[1]	8.25 (br s, 1H), 8.06 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); 352.2
21		Ej. 5; **C11**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (AB cuarteto, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.9 Hz, 4H), 7.18 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); 358.0, 360.0
22		Ej. 6; **C18**[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); 357.9

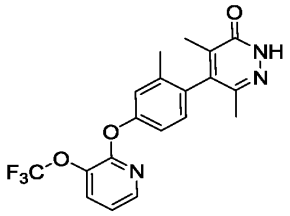
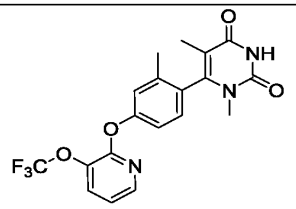
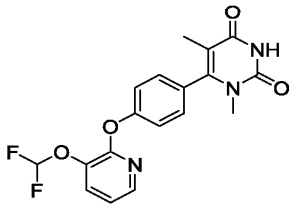
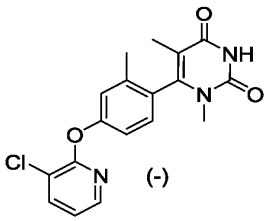
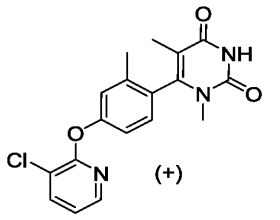
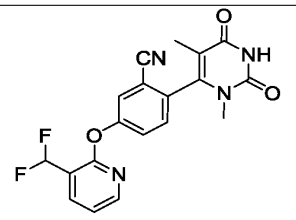
23		Método A	2.28 minutos[4]; 363
24		Método A	2.67 minutos[4]; 372
25		Método A	2.49 minutos[5]; 406
26		Método A	3.00 minutos[6]; 408
27		Método A	2.42 minutos[4]; 356
28		Método A	3.06 minutos[6]; 392

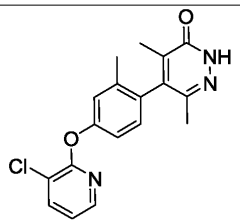
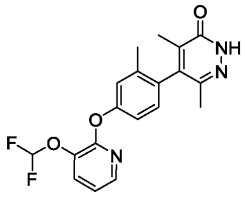
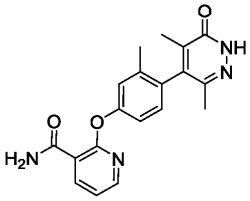
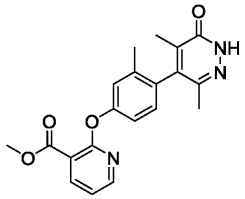
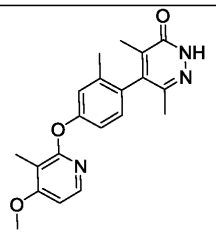
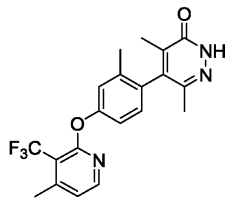
29		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.72 (br dd, *J*=9.3, 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 341.9
30		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.19 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 323.9
31		Ej. 5; **C5**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.11 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); 372.1, 374.1
32		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.28-5.49 (m, J_{HF}=57.6 Hz, 1H), 4.33 (br ddd, *J*=19.4, 9.4, 5.8 Hz, 2H), 4.04 (br ddd, *J*=23.8, 9.3, 3.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 397.0
33		Ej. 1 & 2; **C5**[8]	8.12 (br s, 1H), 7.81 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.85-0.90 (m, 4H); 380.0
34		**C5**[9,10,11]	8.35 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 372.0

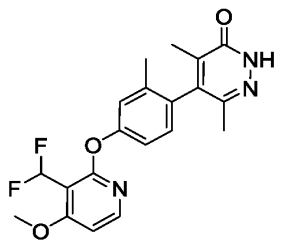
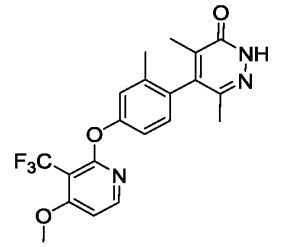
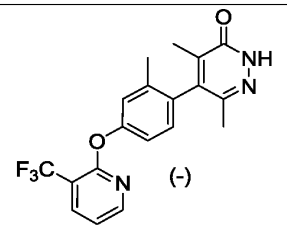
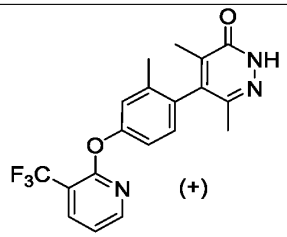
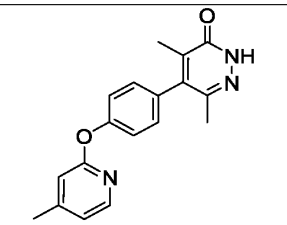
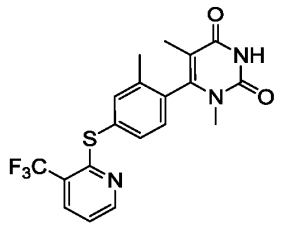
35		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.01 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 3.02 (br s, 3H), 2.34 (quinteto, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 379.1
36		Ej. 1 & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, *J*=4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 4.37 (t, *J*=12.0 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 415.0
37		**C5**[12,10,11]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.63 (s, 3H), 364.1
38		Ej. **37**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), picos característicos: δ 7.97 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=7.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); 366.0
39		Ej. 1 & 2; **C5**[14]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H); 364.0

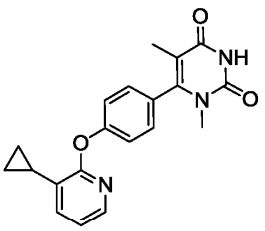
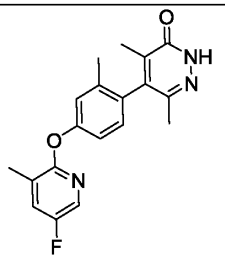
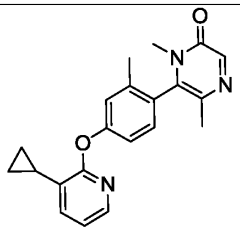
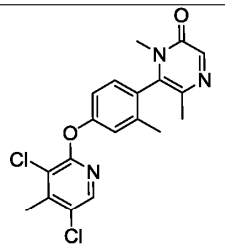
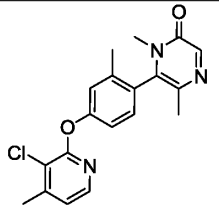
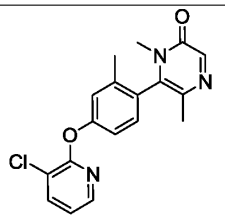
40		Ej. 9 & 10; **C27**[15]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.32 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.00 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); 340.1
41		Ej. 16 & 17; **C49**[16]	7.95 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dq, *J*=4.9, 0.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 356.2, 358.2
42		Ex 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 368.0
43		Ej. 16 & 17; **C49**	8.13 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 386.1, 388.0
44		Ej. 5; **C3**[17]	8.07 (dd, *J*=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=28.4 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 343.9
45		Ej. 5; **C27**, **C36**[18,19]	8.29 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H); 390.1

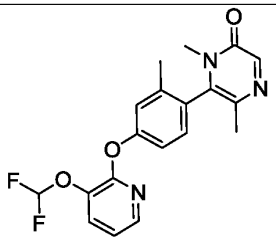
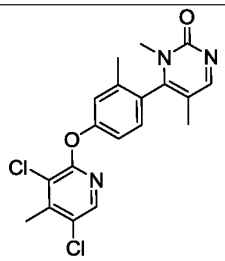
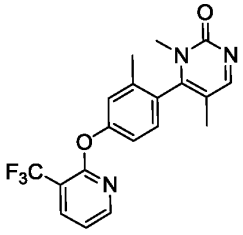
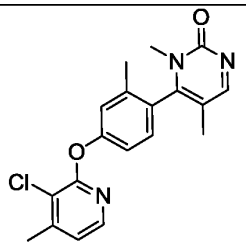
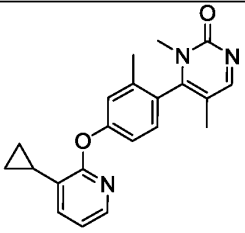
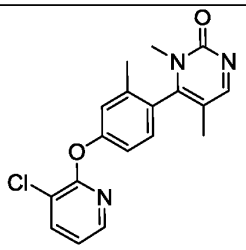
46		Ej. 16 & 17; **C49**[20]	10.15 (br s, 1H), 8.02 (dd, *J*=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.11 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H); 348.0
47		Ej. 12; **C17**, **C33**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.36 (m, 1H), 8.13 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.28 (t, J_{HF}=54 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.83-2.86 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); 388.1
48		Ej. 16 & 17; **C49**	10.43 (br s, 1H), 8.19 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.03 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 433.9
49		Ej. 16 & 17; **C49**[21]	10.64 (br s, 1H), 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7, 5 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=8.4, 5.9 Hz, 2H), 4.93 (dd, *J*=7.0, 6.3 Hz, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 364.0
50		Ej. 9 & 10; **C27**[22]	8.21 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.99 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J_{HF}=75.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 404.2

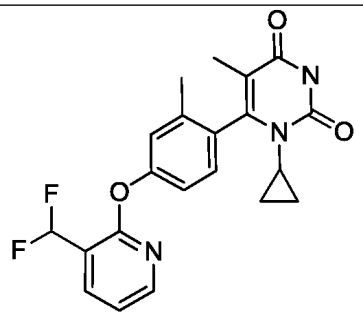
51		Ej. 16 & 17; **C49**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (br dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 392.1
52		Ej. 9 & 10; **C27**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.15 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 408.1
53		Ej. 9 & 10; **C36**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H) 7.76 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.36 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=23.2 Hz, 4H), 7.22 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 376.0
54		Ej. 9 & 10; **C27**[23]	11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
55		Ej. 9 & 10; **C27**[23]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
56		Ej. 9 & 10; **C26**[24]	2.56 minutos [25]; 385.1

57		Ej. 16 & 17; **C49**	10.88 (br s, 1H), 8.09 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 342.2
58		Ej. 16 & 17; **C49**, **C36**	10.32 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J_{HF}=73.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); 374.2
59		Ej. 16 & 17; **C49**[26]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (dd, *J*=7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 351.1
60		Ej. 16 & 17[27]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.08 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 366.1
61		Ej. 1 & 2; **C49**[28,29]	10.17 (br s, 1H), 8.02 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.65 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); 352.0
62		Ej. 16 & 17; **C49**[30]	10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.05 (cuarteto AB, el doblete de campo inferior se Amplía, J_{AB}=8.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=23.3 Hz, 2H), 6.95 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.56-2.61 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 390.3

63		Ej. 16 & 17; **C49**[31]	10.3 (v br s, 1H), 8.17 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J_{HF}=53.7 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.09 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 388.2
64		Ej. 1 & 2; **C49**[32,33]	8.19 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, mitad del patrón ABX, *J*=8, 2 Hz, 1H), 7.01 (d, mitad del cuarteto AB, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); 406.2
65		Ej. 1 & 2; **C49**[34,35]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
66		Ej. 1 & 2; **C49**[34,35]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
67		Ej. 16 & 17	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 308.1
68		Ej. 18; **C53**	8.50 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.21 (br dd, *J*=8, 5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 408.1

69		Ej. 13; **C37**, **C6**[37,38]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (dd, *J*=4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=7.6, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.30 (br AB cuarteto, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=44.0 Hz, 4H), 7.12 (ddd, *J*=7.5, 4.9, 0.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 350.2
70		Ej. 1 & 2; **C49**[39,40]	2.80 minutos[25]; 340.3
71		Ej. 1 & 2; **P1**, **C6**[41]	3.13 minutos[6]; 348
72		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.34 minutos[42]; 390
73		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.17 minutos[6]; 356
74		Ej. 1 & 2; **P1**[41]	3.03 minutos[6]; 342

75		Ej. 1 & 2; **P1**, **C36**[41]	2.97 minutos[6]; 374
76		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	3.06 minutos[42]; 390
77		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.95 minutos[6]; 376
78		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.96 minutos[6]; 356
79		Ej. 1 & 2; **P2**, **C6**[41]	2.91 minutos[6]; 348
80		Ej. 1 & 2; **P2**[41]	2.81 minutos[6]; 342

81		Ej. 12; **C33**[43]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31(d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (br dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.4-0.6 (m, 4H).

1. En este caso, la reacción se llevó a cabo con la cloropiridina utilizando tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y *ter*-butóxido de potasio en tolueno a temperatura elevada.

2. El compuesto **C11** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la síntesis de C**12** en el Ejemplo 5, para proporcionar 1-etil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

3. El compuesto **C18** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la síntesis de C**19** en el Ejemplo 6, para proporcionar 5-etil-6-(4-hidroxifenil)-1-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

4. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0.05% en agua; Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0.5 minutos, 5% de B; 0.5 a 3.4 minutos, lineal de 5% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

5. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.01875% en acetonitrilo. Gradiente: 0 3 0.5 minutos, 25% de B; 0.5 a 3.5 minutos, lineal de 25% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

6. Idéntico para el pie de nota 5, excepto que el gradiente utilizado fue: 0 a 0.6 minutos, lineal de 1% a 5% de B; 0.6 a 4.0 minutos, lineal de 5% a 100% de B.

7. La 2-cloropiridina requisito se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-yodopiridina con una sal de la azetidina apropiada, utilizando acetato de paladio(II), 1,1'-binaftalen-2,2'-diilobis(difenilfosfano) (BINAP) y carbonato de cesio en tolueno a temperatura elevada.

8. La reacción de 2-cloropiridin-3-ol con bromociclopropano, en la presencia de carbonato de cesio en *N,N*-dimetilacetamida a 150°C, proporcionó 2-cloro-3-

(ciclopropiloxi)piridina.

9. La reacción de 2-cloro-5-fluoropiridin-4-ol con yodometano y carbonato de plata proporcionó 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina.

10. La reacción entre fenol **C5** y la cloropiridina se efectuó mediante la reacción con yoduro de cobre (I) y carbonato de cesio en piridina a 120°C.

11. La desprotección se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 5.

12. La reacción of 2-cloropiridin-3-carboxilato de etilo con yoduro de metilmagnesio produjo 2-(2-cloropiridin-3-il)propan-2-ol.

13. Se efectuó la reducción de la olefina mediante hidrogenación utilizando paladio en carbono y *N,N*-diisopropiletilamina en metanol.

14. En este caso, la reacción con la cloropiridina se llevó a cabo utilizando 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) en lugar de di-*ter*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenilo-2-il]fosfano.

15. La 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona se convirtió a 2-cloro-3-(1,1-difluoroetoxi)piridina utilizando el método de D. B. Horne et al., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5452-5455.

Después de la desprotección, se escindió también el grupo difluoroetoxi.

16. En este caso, se utilizó fluoruro de cesio en lugar de carbonato de cesio en la reacción de cloropiridina con fenol **C49**.

17. El compuesto **C3** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, bajo las condiciones descritas para la preparación de C**4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil}pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

18. En este caso, se llevó a cabo la desprotección en ácido trifluoroacético a 100°C.

19. El producto racémico se separó en sus atropenantiómeros mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Gradiente: etanol en heptano). Este Ejemplo fue el primer atropenantiómero de elución, y mostró una rotación positiva (+).

20. El compuesto **C49** se hizo reaccionar con 2-cloro-3-yodopiridina para proporcionar 5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona; posterior a la reacción de Suzuki con

ácido ciclopropilborónico para producir 5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona. En este caso, la desprotección se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en lugar de ácido clorhídrico.

21. El 2-cloro-3-(oxetan-3-il)piridina requisito se preparó a partir de ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico utilizando el método reportado por M. A. J. Duncton et al., *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3259-3262.

22. Se preparó 2-cloro-3-(difluorometoxi)-4-metilpiridina a partir de 2-cloro-4-metilpiridin-3-ol utilizando las condiciones reportadas por L. F. Frey et al., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6363-6373.

23. El producto racémico se separó en sus atropenantiómeros componentes utilizando una separación quiral. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; Fase móvil A: Heptano; Fase móvil B: Etanol; Gradiente: 5.0% a 95% de B, lineal durante 12 minutos; Índice de flujo: 28 mL/minuto. El primer atropenantiómero de elución, el cual mostró una rotación positiva (+), se designó como el Ejemplo 55; la segunda ona de elución, la cual proporcionó una rotación negativa (-), se

designó como el Ejemplo 54.

24. El 2-[1-(3,4-dimetoxibencil)-3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-5-hidroxibenzonitrilo requisito se preparó mediante la reacción de C**26** con 5-hidroxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, mediado por cloro(2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) y fosfato de potasio.

25. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.05% en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5.0% a 95% de B, lineal durante 4.0 minutos; Índice de flujo: 2 mL/minuto.

26. La reacción de C**49** con metilo 2-cloropiridina-3-carboxilato proporcionó 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo; el grupo éster se convirtió a una amida mediante la sujeción al hidróxido de amonio en metanol a temperatura elevada, para proporcionar 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxamida.

27. Se desprotegió 2-{4-[3,5-dimetil-6-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-4-il]-3-metilfenoxi}piridin-3-carboxilato de metilo (véase nota al pie 26) para proporcionar este Ejemplo.

28. Se convirtió 2,4-dicloro-3-metilpiridina a 2-cloro-4-metoxi-3-metilpiridina mediante la reacción con hidruro de sodio / metanol.

29. En este caso, la desprotección se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente.

30. El 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina requisito se preparó mediante la reacción de 2-cloro-3-yodo-4-metilpiridina con difluoro(fluorosulfonil)acetato de metilo y yoduro de cobre(I) en *N*,*N*-dimetilformamida a 90°C.

31. La reacción de 2-cloro-4-metoxipiridin-3-carbaldehído con trifluoruro de (dietilamino)azufre proporcionó 2-cloro-3-(difluorometil)-4-metoxipiridina.

32. la reacción de 2,4-dicloro-3-yodopiridina con metóxido de sodio en metanol produjo 2-cloro-3-yodo-4-metoxipiridina; este material se convirtió a 2-cloro-4-metoxi-3-(trifluorometil)piridina como se describe en el pie de nota 30.

33. La desprotección final se llevó a cabo utilizando ácido clorhídrico en metanol, a temperatura ambiente.

34. la desprotección se llevó a cabo utilizando el método descrito en los Ejemplos 16 y 17.

35. La separación de atropenantiómeros se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono / metanol). El primer atropenantiómero de elución mostró una rotación positiva (+), y se designó como el Ejemplo 66. El segundo atropenantiómero de elución desplegó una rotación negativa (-), y se designó como el Ejemplo 65.

36. En este caso, se obtuvo la espectrometría de masa en el racemato, antes de la separación de los atropenantiómeros.

37. El compuesto **C37** se hizo reaccionar con ácido (4-hidroxifenil)borónico, utilizando el método descrito para la preparación de C**4** en los Ejemplos 1 y 2, para proporcionar 3-[(benciloxi)metil]-6-(4-hidroxifenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

38. Las condiciones para la reacción del fenol con

la cloropiridina fueron similares a aquellas utilizadas para la síntesis de C**7** en los Ejemplos 1 y 2.

39. Después del acoplamiento de reacción, la mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*; este material se desprotegió con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano.

40. La purificación se efectuó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Columna: Waters Sunfire C18, 5 µm; Fase móvil A: 0.05% ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0.05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 30% a 50% de B.

41. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando un gradiente apropiado en uno de los siguientes sistemas: a) Columna: Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; b) Columna: Phenomenex Gemini, 10 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; c) Columna: Phenomenex Gemini, 8 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0.225% en agua; Fase móvil B:

acetonitrilo; d) Columna: YMS C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

42. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0.0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético 0.01875% en acetonitrilo. Gradiente: 0 a 0.5 minutos, 10% de B; 0.5 a 4.0 minutos, lineal a partir de 10% a 100% de B. Índice de flujo: 0.8 mL/minuto.

43. El compuesto **C33** se hizo reaccionar con 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, utilizando el método descrito para el Ejemplo **12**, para producir el Ejemplo **81**. El intermediario, 6-bromo-3-(3,4-dimetoxibencil)-1-ciclopropil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, se preparó a partir de 1-ciclopropilurea comercialmente disponible siguiendo los métodos descritos para la preparación de C**10** y **C34**.

Ejemplo AA: Ensayo y Datos de Unión al receptor D1 en Humano

La afinidad de los compuestos descritos en la presente se determinó por ensayos de unión por competencia similares a aquellos descritos en Ryman-Rasmussen et al.,

"Differential activation of adenilate ciclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 **(2005)**. Este ensayo de unión al radioligando utilizó [^{3}H]-SCH23390, un ligando D1 radioetiquetado, para evaluar la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el radioligando cuando se une a un receptor D1.

Los ensayos de unión a D1 se realizaron utilizando la sobreexpresión de líneas celulares LTK de humano. Para determinar los parámetros de ensayo básicos, se determinaron las concentraciones de ligando a partir de los estudios de saturación de unión donde la K_d para [^{3}H]-SCH23390 se encontró para ser de 1.3 nM. A partir de los estudios de curva de concentración en tejidos, la cantidad óptima de tejido se determinó para ser de 1.75 mg/mL por placa de 96 pozos utilizando 0.5 nM de [^{3}H]-SCH23390. Este ligando y las concentraciones de tejido se utilizaron en estudios de curso de tiempo para determinar la linealidad y condiciones de equilibrio para la unión. La unión se encontró en equilibrio con la cantidad especificada de tejido en 30 minutos a 37°C. A partir de estos parámetros, los valores K_i se determinaron al homogenizar la cantidad especificada de tejido para cada

especie en Tris 50 mM (pH 7.4 a 4 °C) que contuvo $MgCl_2$ 2.0 mM utilizando un Politron y hecho girar en una centrífuga a 40,000 x g durante 10 minutos. El gránulo se resuspendió en un regulador de ensayo [Tris 50 mM (pH 7.4 a temperatura ambiente) que contuvo $MgSO_4$ 4 mM y EDTA 0.5 mM]. Las incubaciones se iniciaron por la adición de 200 µL de tejido en las placas de 96 pozos que contuvieron los fármacos de prueba (2.5 µL) y [^{3}H]-SCH23390 0.5 nM (50 µL) en un volumen final de 250 µL. La unión no específica se determinó por la unión del radioligando en la presencia de una concentración saturada de (+)-Butaclamol (10 µM), un antagonista de D1. Después de un período de incubación a 30 minutos a 37°C, las muestras del ensayo se filtraron rápidamente a través de placas de filtro Unifilter-96 GF/B recubiertas con PEI y se enjuagaron con Regulador Tris 50 mM (pH 7.4 at 4 °C). Los niveles de enlace de membrana [^{3}H]-SCH23390 se determinaron por conteo de centelleo líquido de las placas de filtro en Ecolume. El valor IC_{50} (concentración en la cual ocurre el 50% de inhibición de la unión específica) se calculó por regresión lineal de los datos de concentración-respuesta en Microsoft Excel. Los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff:

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

donde [L] = concentración del radioligando libre y K_d = constante de disociación del radioligando para el receptor D1 (1.3 nM para [^{3}H]-SCH23390).

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

El Ensayo HTRF (Fluorescencia Homogénea Resuelta en Tiempo) del cAMP (Adenosin Monofosfato Cíclico) de D1 utilizado y descrito en la presente es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP natural producido por las células y el cAMP etiquetado con XL-665. Este ensayo se utilizó para determinar la capacidad del compuesto e prueba para agonizar (el cual incluye agonizar parcialmente) D1. Un Criptato etiquetado con el Mab anti-cAMP visualiza el trazador. La señal máxima se logra si las muestras no contienen cAMP libre debido a la proximidad de las entidades donadora (Eu-criptato) y aceptora (XL665). Por lo tanto, la señal es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en la muestra. Una medición resuelta en tiempo y radiométrica (em 665 nm/em 620 nm) minimiza la interferencia con el medio. Los

ensayos HTRF de cAMP se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, de Cisbio Bioassays, IBA group.

Materiales y Métodos

Materiales: El kit Dynamic para cAMP se obtuvo de Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Multidrop Combi (Thermor Scientific) se utilizó para adición de ensayos. Se utilizó un lector EnVision (PerkinElmer) para leer la HTRF.

Cultivo Celular: Una línea celular estable HEK293T/hD1#1 se construyó internamente (Pfizer Ann Arbor). Las células se cultivaron como células adherentes en matraces $NuncT_{500}$ en DMEM de alta glucosa (Invitrogen 11995-065), suero fetal bovino al 10% dializado (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, HEPES 25 mM (Invitrogen 15630), 1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-063) y 500 µg/mL de Genenticina (Invitrogen 10131-035) a 37°C y CO_2 al 5%. A las 72 ó 96 horas después del crecimiento, las células se enjuagaron con DPBS, y se agregó Tripsina-EDTA al 0.25% para desacoplar las células. Entonces se agregó el medio y las células se centrifugaron y se retiró el medio. Los gránulos celulares se resuspendieron en un Medio de Congelación de Cultivo Celular (Invitrogen 12648-056) a una densidad de 4e7 células/mL. Se

hicieron alícuotas de un mL de las células en Crio-frascos y se congelaron a -80°C para un uso futuro en el ensayo HTRF de D1.

Procedimiento del ensayo HTRF para cAMP en D1: Las células congeladas se descongelaron rápidamente, se resuspendieron en 50 mL de medio caliente y se les dejó agitar durante 5 min antes de la centrifugación (1000 rpm) a temperatura ambiente. El medio se retiró y el gránulo celular se resuspendió en PBS/IBMX 0.5 µM generando 2e5 células/mL. Utilizando un Multidrop Combi, 5 µL de células/pozo se agregaron a la placa de ensayo (Greiner 784085), que ya contenía 5 µL del compuesto de prueba. Los controles del compuesto [dopamina (final) 5 µM y DMSO (final) al 0.5%] también se incluyeron en cada placa para el análisis de datos. Las células y los compuestos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Las soluciones de trabajo de cAMP-D2 y anti-cAMP-criptato se prepararon de acuerdo con las instrucciones de Cisbio. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 µL de la solución de trabajo cAMP-D2 a la placa de ensayo que contuvo el compuesto de prueba y las células. Utilizando Multidrop, se agregaron 5 µL de las

soluciones de trabajo anti-cAMP-criptato para evaluar la placa que contuvo el compuesto de prueba, las células y cAMP-D2. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa de ensayo se leyó en un lector de placa EnVision utilizando los ajustes recomendados por Cisbio. Una curva estándar de cAMP se generó utilizando una solución madre de cAMP proporcionada en el kit de Cisbio.

Análisis de Datos: Se hizo el análisis de datos utilizando un software de computadora. El por ciento de efectos se calculó a partir de los controles del compuesto. El índice EC_{50} se determinó utilizando los datos de relación al azar del lector EnVision. La curva estándar de cAMP se utilizó en un programa de análisis para determinar las concentraciones de cAMP a partir de datos de relación al azar. La EC_{50} de cAMP se determinó utilizando los datos de cAMP calculados.

Tabla 2. Datos Biológicos y Nombre del Compuesto para los Ejemplos 1 - 81.

Número de ejemplo	Receptor de Unión D1 de Humano, K_i (nM); Media geométrica de 2 - 5 determinaciones (a menos que se indique de otro modo)	Nombre del Compuesto
1	15.3	(+)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
2	3.11	(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
3	40.6[a]	(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
4	118[a]	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
5	58.0[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
6	33.1[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
7	8.54	(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
8	21.0	(+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

9	120[a]	(+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
10	82.3[a]	(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
11	10.9[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
12	55.1	6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
13	6.91	(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
14	17.5	(-)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
15	54.7	(+)-6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
16	44.3	(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
17	59.1	(-)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
18	35.7	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
19	12.9[a]	1,5-dimetil-6-(7-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
20	52.7	6-{4-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
21	314.2[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1-etil-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
22	82.7[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

23	45.9[a]	2-[4-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)-3-metilfenoxi]-4-metilpiridin-3-carbonitrilo
24	92.1[a]	6-{4-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
25	38.5[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
26	117[a]	6-(4-{[5-cloro-3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
27	36.2[a]	6-{4-[(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
28	88.9[a]	6-{4-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
29	489	6-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
30	156[a]	1,5-dimetil-6-[2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
31	3.61	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
32	650[a]	6-(4-{[3-(3-fluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
33	224[a]	6-(4-{[3-(ciclopropiloxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
34	120[a]	6-{4-[(5-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
35	246[a]	6-(4-{[3-(azetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

36	826[a]	6-(4-{[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
37	8.42[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
38	31.1[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(propan-2-il)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
39	15.0[a]	6-{4-[(4-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
40	82.7[a]	6-{4-[(3-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
41	5.41[a]	5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
42	187[a]	6-{4-[(4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
43	9.65	5-{4-[(3-bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
44	87.3[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
45	18.6	(+)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
46	7.66[a]	5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
47	82.3	6-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
48	0.571	5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona

49	288	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(oxetan-3-il)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
50	10.1	6-(4-{[3-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
51	94.9	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
52	63.1[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
53	109[a]	6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
54	9.33	(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
55	24.2	(+)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
56	428[a]	5-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-(3,5-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)benzonitrilo
57	30.5[a]	5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
58	86.2	5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
59	1220[a]	sal de clorhidrato de 2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]piridin-3-carboxamida
60	767[a]	2-[4-(3,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3-metilfenoxi]piridin-3-carboxilato de metilo
61	23.8	5-{4-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona

62	12.1	4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
63	13.4	5-(4-{[3-(difluorometil)-4-metoxipiridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
64	4.17	5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
65	34.4	(-)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
66	26.9	(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona
67	345[a]	4,6-dimetil-5-{4-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}piridazin-3(2*H*)-ona
68	16.9	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]sulfanil}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
69	38.3	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
70	138[a]	5-{4-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona
71	216[a]	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
72	227[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
73	43.4[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
74	381[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona

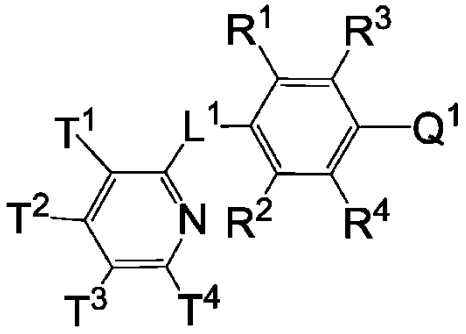
75	87.0[a]	6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona
76	354[a]	6-{4-[(3,5-dicloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
77	337[a]	1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2(1*H*)-ona
78	32.3[a]	6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
79	109[a]	6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
80	349[a]	6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona
81	58[a]	1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

a. El valor representa una determinación simple.

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente, serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Cada referencia (que incluye todas las patentes, solicitudes de patente, artículos de revistas, libros, y cualesquier otras publicaciones) citadas en la presente solicitud, se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, $-SF_5$, -OH, $-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-OR^c$, $-C(=O)-R^d$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, -S-(alquilo de C_{1-6}), cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7}, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, -S-(alquilo de C_{1-6}), y alcoxi de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-N(R^a)(R^b)$, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de

C_{1-4}, y -S-(alquilo de C_{1-4}); y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalcoxi de C_{3-7} , heteroarilo de 5 ó 6 miembros, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de T^1, T^2, y T^3 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, oxo, $-N(R^a)(R^b)$, -C(=O)OH, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y -S-(alquilo de C_{1-4});

L^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S, NH, N(alquilo de C_{1-4}), N(-alquilo de C_{1-2}- cicloalquilo de C_{3-4}), y N(cicloalquilo de C_{3-6});

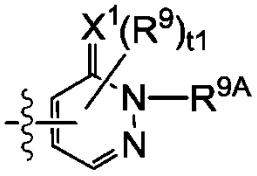
cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, y ciclopropilmetilo;

o R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, oxo, $-NH_2$, -NH(alquilo de C_{1-4}), $-N(\text{alquilo de } C_{1-4})_2$,

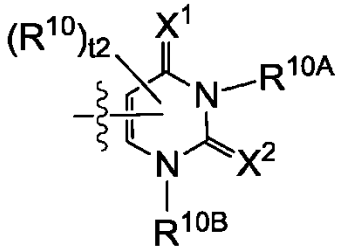
-C(=O)OH, -C(=O)- alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(alquilo de C_{1-4}), -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, -S-(alquilo de C_{1-4}), y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^c y R^d es independientemente alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}-alquilo de C_{1-2}-, o cicloalquilo de C_{3-4};

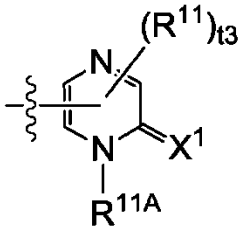
Q^1 se selecciona del grupo que consiste de Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, y Q^{1e}:



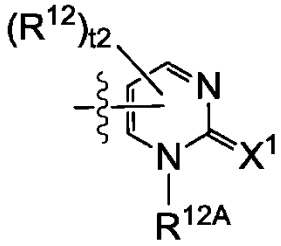
Q^{1a}



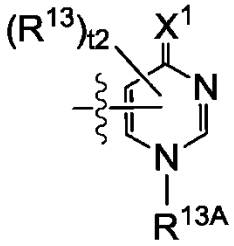
Q^{1b}



Q^{1c}



Q^{1d}



Q^{1e},

a condición de (a) que un átomo de carbono del anillo del Q^1 se encuentre unido al anillo benceno de la

Fórmula I y (b) que cuando L^1 es NH, entonces el anillo Q^1 se sustituya con al menos uno que no sea H R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, o R^{13A};

cada uno de X^1 y X^2 es independientemente O o S;

cada uno de R^1, R^2, R^3, y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -OH, $-NO_2$, -CN, $-SF_5$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -CN, oxo, -OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-6}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, y $-OR^8$;

o R^2 y R^4 junto con los dos átomos al cual se unen forman un heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, un anillo

cicloalquilo fusionado de 5 ó 6 miembros, o un anillo benceno fusionado, en donde cada uno de los anillos fusionados se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, -CN, -OH, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}, y en donde el anillo heterocicloalquilo fusionado o anillo cicloalquilo fusionado además se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 oxo;

R^5 es H, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, o cicloalquilo de C_{3-7};

R^6 es H o se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{6-10}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, -S- alquilo de C_{1-4}, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -

C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

o R^5 y R^6 junto con el átomo N al cual se unen forman heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)OH, -C(=O)-O-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(alquilo de C_{1-4})$_2$, -CN, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^7 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-7};

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo de C_{1-6}, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, en donde cada uno se selecciona del grupo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de

halógeno, $-CF_3$, -CN, -OH, oxo, -S-alquilo de C_{1-4}, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^9 y R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-}

$_4$, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-S-(C_{1-4}$ alquilo), $-S(=O)_2-$ (alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)O-$alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)-$(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{10}, R^{11} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, $-OH$, $-CN$, $-SF_5$, $-NO_2$, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, y $-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10

miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada uno de R^{9A} y R^{10A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$, $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$,

cada uno de R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, hidroxilalquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, alquenilo de C_{3-6}, alquinilo de C_{3-6}, arilo de C_{6-10},

heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, y $-C(=O)-OR^8$, en donde cada uno del alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-4}-, y (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-4}-, se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, -S-(alquilo de C_{1-4}), $-S(=O)_2$-(alquilo de C_{1-4}), ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-alquilo de C_{1-4}, -C(=O)O-alquilo de C_{1-4}, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -OC(=O)-alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{14} es independientemente H o se selecciona del

grupo que consiste de alquilo de C_{1-10}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-10}, alquinilo de C_{2-10}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-10}-, (heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-10}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-10}-, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, C_{1-4} hidroxilalquilo, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, a heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{15} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-20}, cicloalquilo de C_{3-14}, alquenilo de C_{2-20}, alquinilo de C_{2-20}, arilo de C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (cicloalquilo de C_{3-14})-alquilo de C_{1-20}-, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-

alquilo de C_{1-20}-, (arilo de C_{6-10})-alquilo de C_{1-20}-, (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo de C_{1-20}-, en donde cada una de las selecciones del grupo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cada una seleccionada independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, $-NO_2$, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^8$, ariloxi de C_{6-10}, [(arilo de C_{6-10})-alquiloxi de C_{1-4}- opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilos de C_{1-4}], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, cicloalquilo de C_{3-7}, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, haloalquilo de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

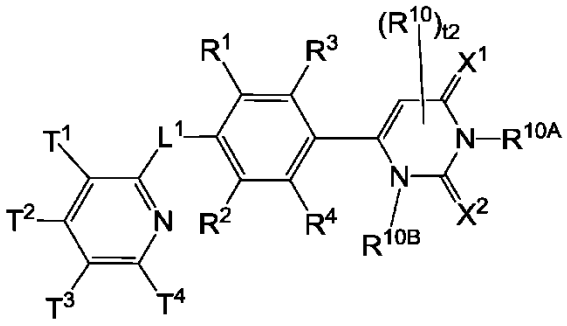
t1 es 0, 1, o 2;

t2 es 0 o 1; y

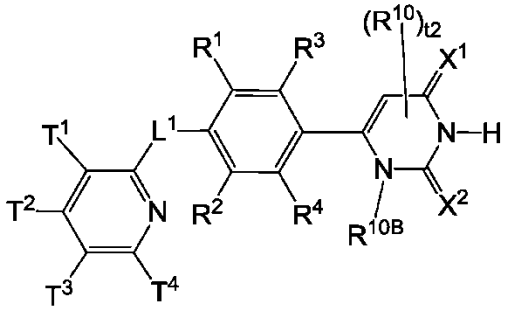
t3 es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^1 es O o S.

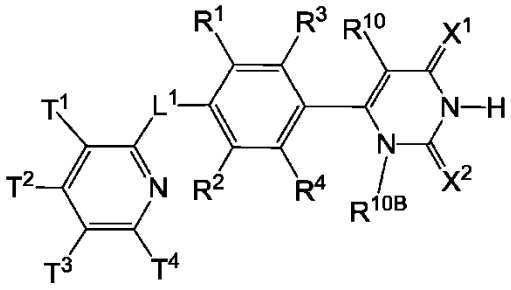
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, o IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, o IB-10:



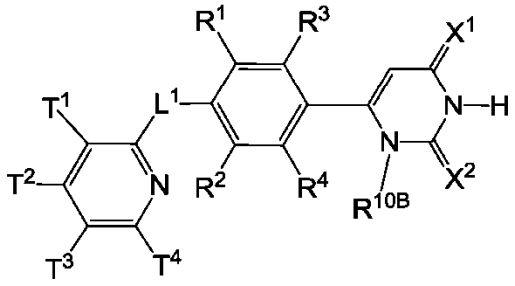
IB-1



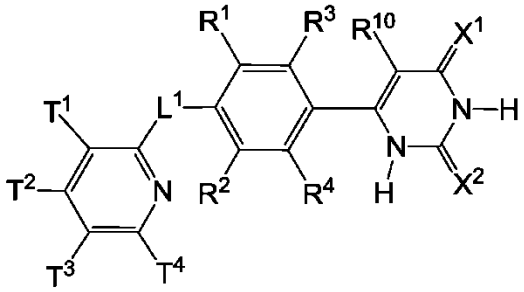
IB-2



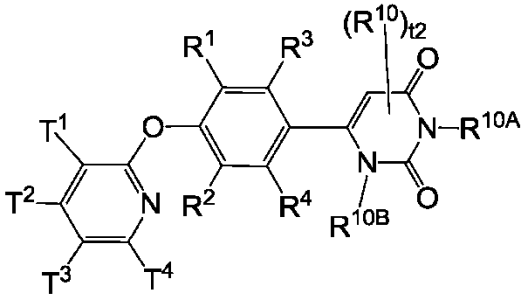
IB-3



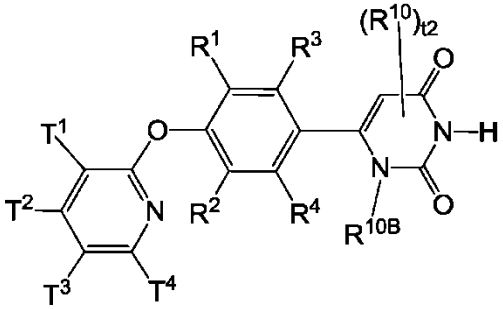
IB-4



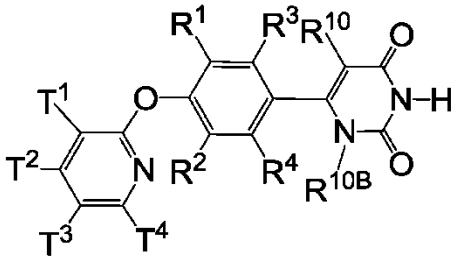
IB-5



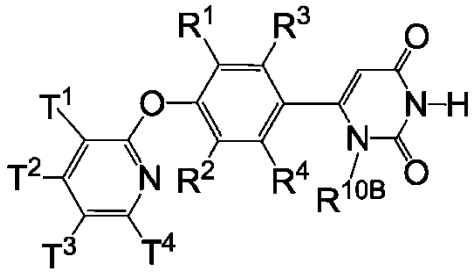
IB-6



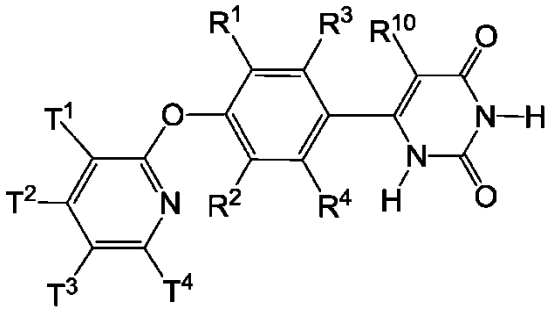
IB-7



IB-8

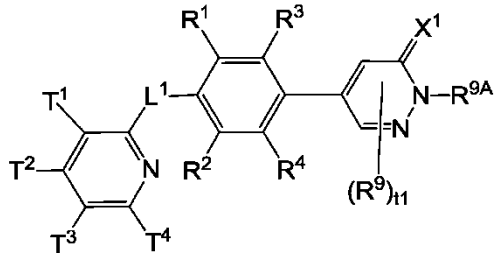


IB-9

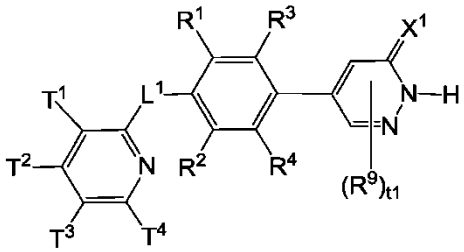


IB-10.

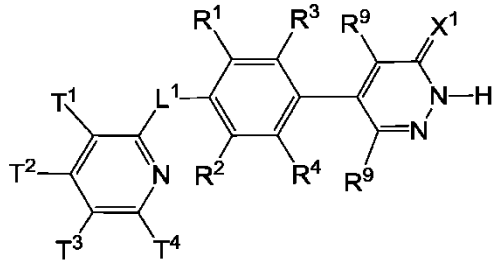
4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula I es un compuesto de la Fórmula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8,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



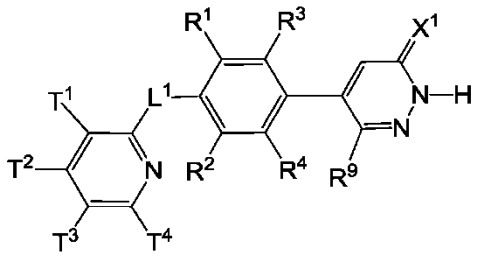
IA-1



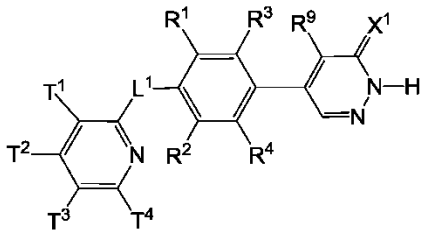
IA-2



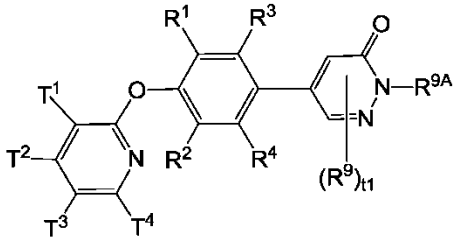
IA-3



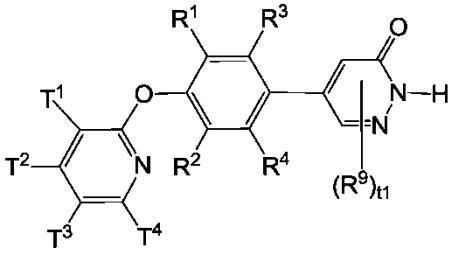
IA-4



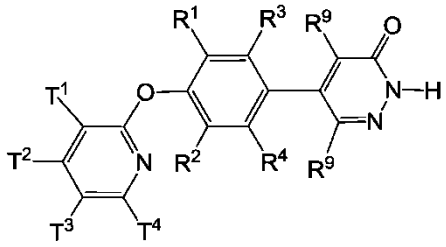
IA-5



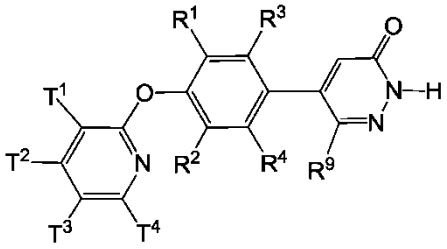
IA-6



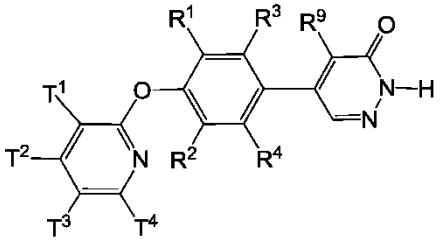
IA-7



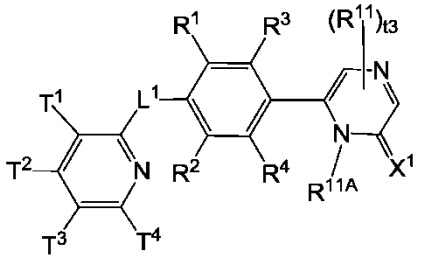
IA-8



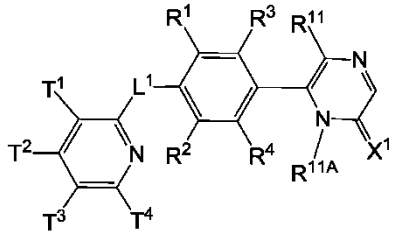
IA-9



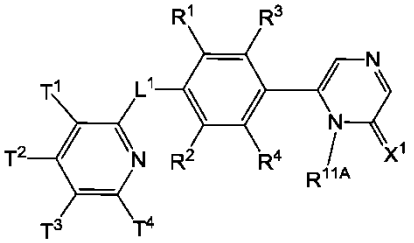
IA-10



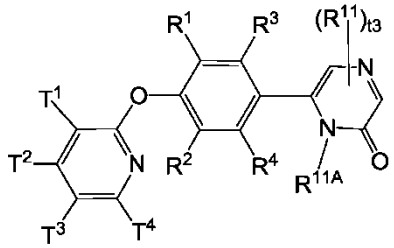
IC-1



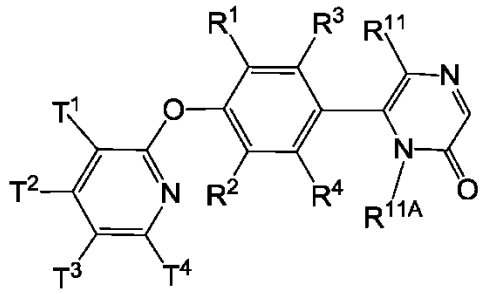
IC-2



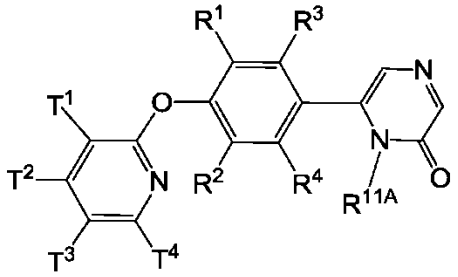
IC-3



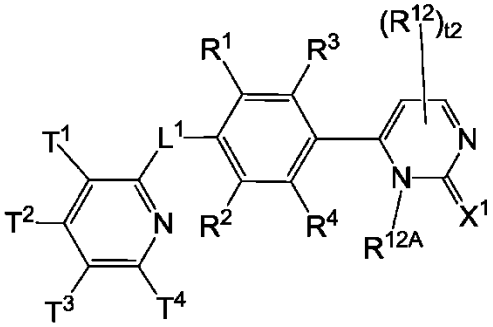
IC-4



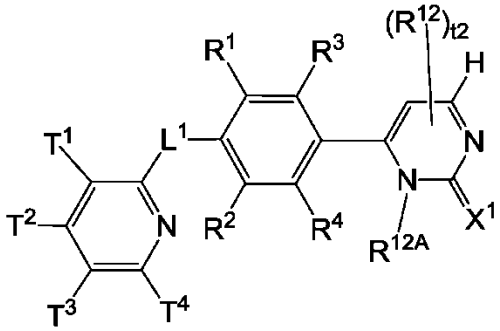
IC-5



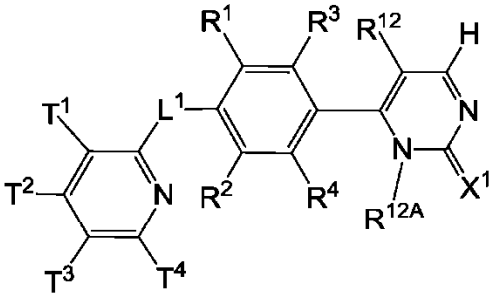
IC-6



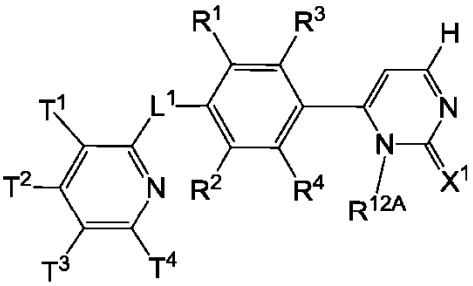
ID-1



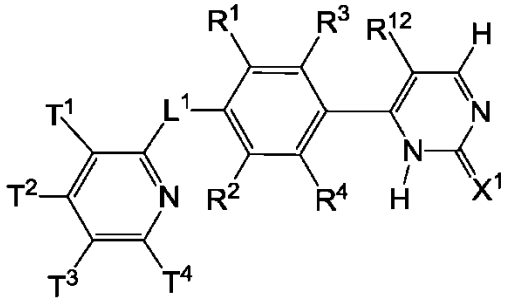
ID-2



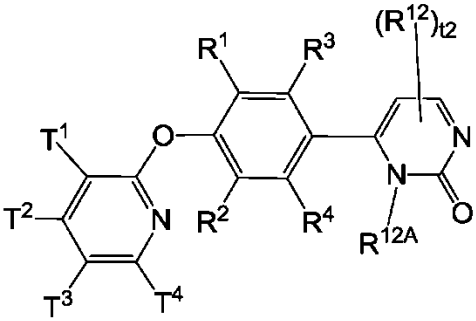
ID-3



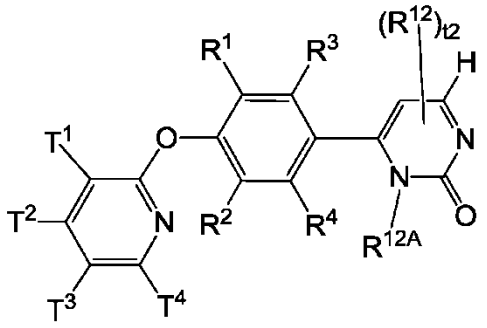
ID-4



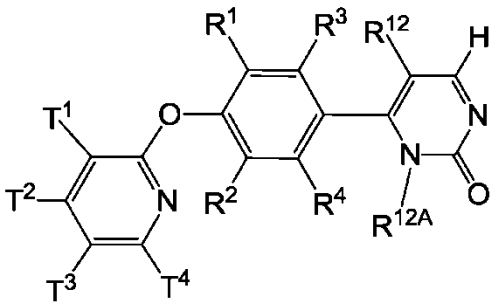
ID-5



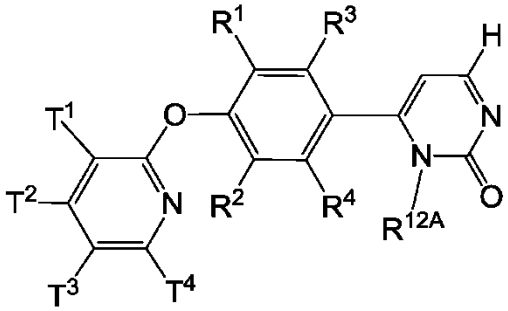
ID-6



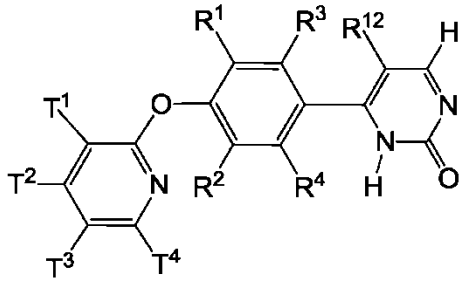
ID-7



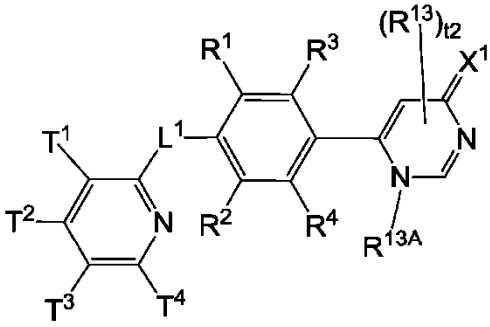
ID-8



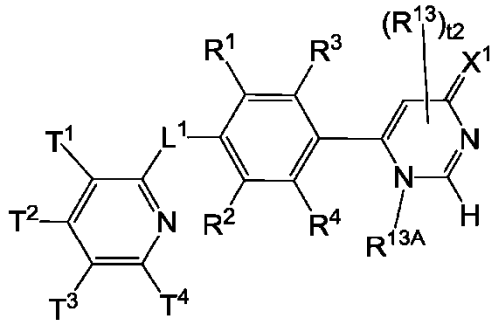
ID-9



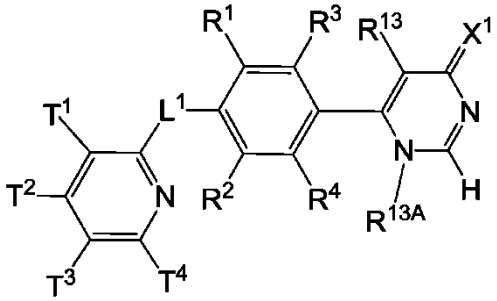
ID-10



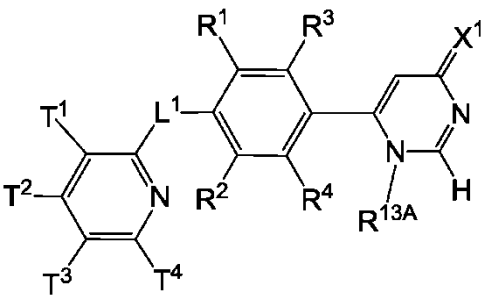
IE-1



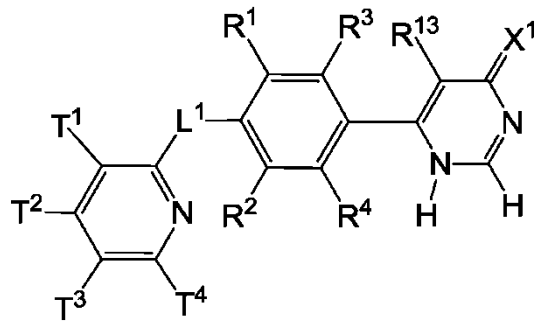
IE-2



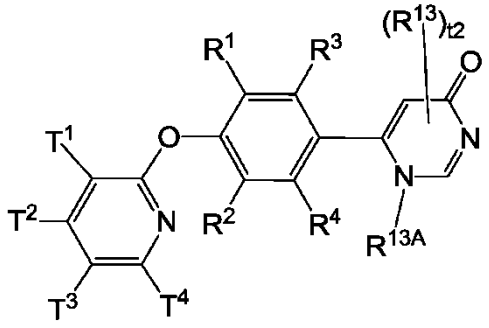
IE-3



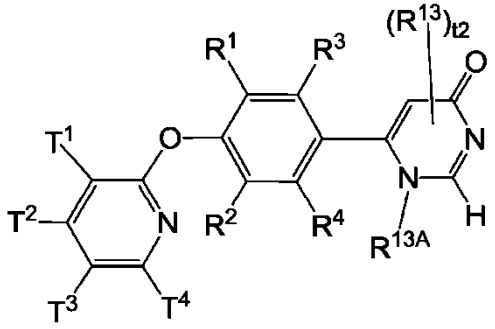
IE-4



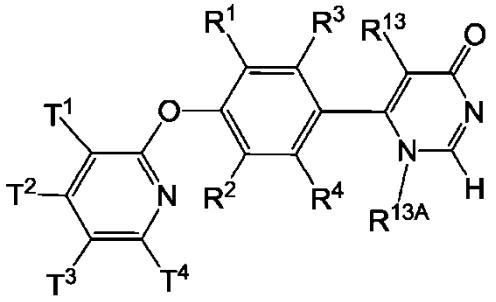
IE-5



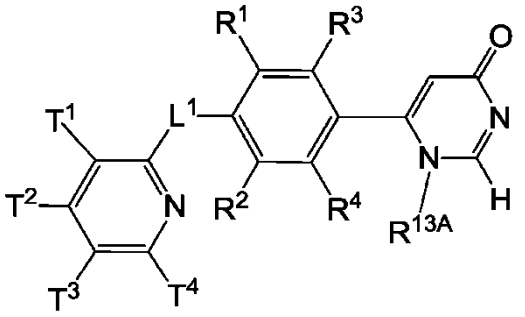
IE-6



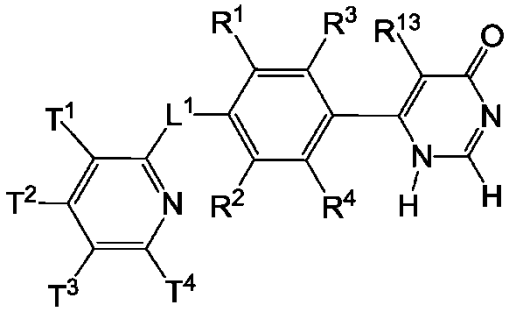
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4},

cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^9 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-3}, hidroxilalquilo de C_{1-3}, alilo, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, y $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$;

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

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

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

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

C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{11A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{11A} se sustituye opcionalmente con uno o

más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

R^{12A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de

halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{1-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{12A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4};

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y

R^{13A} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y

ciclobutilmetilo, en donde el alquilo de C_{1-4} de R^{13A} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde cada uno del cicloalquilo de C_{3-4}, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo de R^{13A} se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

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

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{10} y R^{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{11} y R^{11A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo;

cada uno de R^{12} y R^{12A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo; y

cada uno de R^{13} y R^{13A} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3}, haloalquilo de C_{1-3}, y ciclopropilo.

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

cada R^9 es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{10} y R^{10B} es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{11} y R^{11A} es independientemente metilo o etilo;

cada uno de R^{12} y R^{12A} es independientemente metilo o etilo; y

cada uno de R^{13} y R^{13A} es independientemente metilo o etilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -

CN, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalcoxi de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-6}, -C(=O)-(alquilo de C_{1-4}), -C(=O)OH, y C(=O)-O-(alquilo de C_{1-6}), en donde cada uno del alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, metilo, o halógeno.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 es H.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, -alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}y alcoxi de C_{1-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5

sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de R^3 y R^4 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H; y R^4 es H, halógeno, o metilo, en donde el metilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, y alcoxi de C_{1-4}.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H y R^4 es metilo.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y cicloalquilo de C_{3-4}, en donde cada uno del alquilo de C_{1-4}, alquenilo de C_{2-4},

y alcoxi de C_{1-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}; y en donde el cicloalquilo de C_{3-4} de T^1, T^2, T^3, y T^4 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, -OH, -CN, alquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, cianoalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, y haloalcoxi de C_{1-4}.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T^1, T^2, T^3, y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxilalquilo de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-4}, y halocicloalquilo de C_{3-4}.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, halociclopropilo, metilo, haloalquilo de C_1, metoxi, y haloalcoxi de C_1; y T^4 es H.

17. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

(-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

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

(-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

(+)-5-(4-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-

metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona;

6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona;

6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona; y

1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-

il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

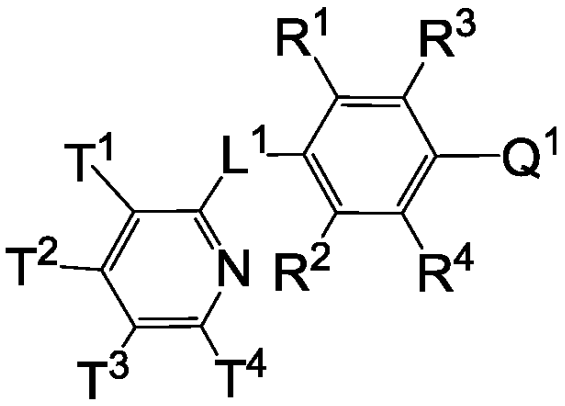
19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratamiento de un trastorno que se selecciona a partir de esquizofrenia, discapacidad cognitiva, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), impulsividad, juego compulsivo, comer en exceso, trastorno del espectro de autismo, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, síndrome de piernas inquietas (RLS), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ansiedad, depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fátiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos,

recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual, migraña, lupus eritematoso sistémico (SLE), hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde el trastorno se selecciona a partir de esquizofrenia, discapacidad cognitiva, discapacidad cognitiva media (MCI), declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, y enfermedad de Parkinson.

RESUMEN DE LAS INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en parte, los compuestos de la Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; procesos para la preparación de; intermediarios utilizados en la preparación de; y composiciones que contienen los compuestos o sales, y su usos para tratar los trastornos mediados por D1 (o asociados con D1) que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia (por ejemplo, sus síntomas cognitivos y negativos), discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, AD, PD, o terapia de farmacoterapia), ADHD, impulsividad, juego compulsivo, comer en exceso, trastorno del espectro de autismo, MCI, declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, RLS, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington,

ansiedad, depresión, MDD, TRD, trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fátiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual, migraña, SLE, hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 December 2014 (31.12.2014)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2014/207601 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/062221

(22) International Filing Date:
13 June 2014 (13.06.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/840,144 27 June 2013 (27.06.2013) US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors: **BRODNEY, Michael Aaron**; 100 Upland Ave., Newton, Massachusetts 02461 (US). **DAVOREN, Jennifer Elizabeth**; 2456 Massachusetts Ave #105, Cambridge, Massachusetts 02140 (US). **DOUNAY, Amy Beth**; 5725 Astoria Way, Colorado Springs, Colorado 80919 (US). **EFREMOV, Ivan Viktorovich**; 83 Payson Road, Chestnut Hill, Massachusetts 02467 (US). **GRAY, David Lawrence Firman**; 26 Orion Way, Groton, Massachusetts 01450 (US). **GREEN, Michael Eric**; 22 Ward Street, Apartment #2, Boston, Massachusetts 02127 (US). **HENDERSON, Jaclyn Louise**; 36 Highland Avenue, Apt. 54, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **LEE, Chewah**; 35 Highland Drive, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **MENTE, Scot Richard**; 49 Arlmont Street, Arlington, Massachusetts 02476 (US). **O'NEIL, Steven Victor**; 2 Pear Grove, East Lyme, Connecticut 06333 (US). **ROGERS, Bruce Nelsen**; 19 Lawndale Street, Belmont, Massachusetts 02478 (US). **ZHANG, Lei**; 75 Bourne Street, Auburndale, Massachusetts 02466 (US).

(74) Agent: **KLEIMAN, Gabriel L.**; 235 East 42nd Street, Mail Stop 235/9/64, New York, New York 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

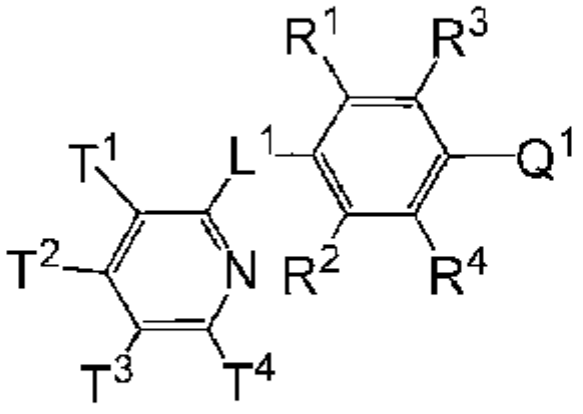
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROAROMATIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE D1 LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides, in part, compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof; processes for the preparation of; intermediates used in the preparation of; and compositions containing such compounds or salts, and their uses for treating D1 -mediated (or D1 -associated) disorders including, e.g., schizophrenia (e.g., its cognitive and negative symptoms), cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, AD, PD, or pharmacotherapy therapy), age-related cognitive decline, dementia, and Parkinson's disease.

WO 2014/207601 A1

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

HETEROAROMATIC COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE D1 LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention generally relates to heteroaromatic compounds, which are dopamine D1 ligands, for example dopamine D1 agonists or partial agonists.

BACKGROUND OF THE INVENTION

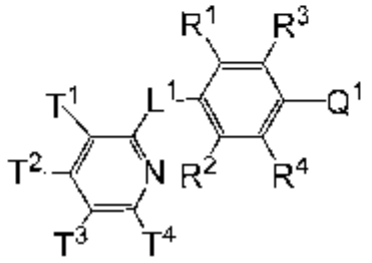
Dopamine acts upon neurons through two families of dopamine receptors, D1-like receptors (D1Rs) and D2-like receptors (D2Rs). The D1-like receptor family consists of D1 and D5 receptors which are expressed in many regions of the brain. D1 mRNA has been found, for example, in the striatum and nucleus accumbens. *See e.g.*, Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG "Dopamine receptors: from structure to function", *Physiological Reviews* 78:189–225 **(1998)**. Pharmacological studies have reported that D1 and D5 receptors (D1/D5), namely D1-like receptors, are linked to stimulation of adenylyl cyclase, whereas D2, D3, and D4 receptors, namely D2-like receptors, are linked to inhibition of cAMP production.

Dopamine D1 receptors are implicated in numerous neuropharmacological and neurobiological functions. For example, D1 receptors are involved in different types of memory function and synaptic plasticity. *See e.g.*, Goldman-Rakic PS et al., "Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction", *Psychopharmacology* 174(1):3-16 **(2004)**. Moreover, D1 receptors have been implicated in a variety of psychiatric, neurological, neurodevelopmental, neurodegenerative, mood, motivational, metabolic, cardiovascular, renal, ophthalmic, endocrine, and/or other disorders described herein including schizophrenia (e.g., cognitive and negative symptoms in schizophrenia), cognitive impairment associated with D2 antagonist therapy, ADHD, impulsivity, autism spectrum disorder, mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline, Alzheimer's dementia, Parkinson's disease (PD), Huntington's chorea, depression, anxiety, treatment-resistant depression (TRD), bipolar disorder, chronic apathy, anhedonia, chronic fatigue, post-traumatic stress disorder, seasonal affective disorder, social anxiety disorder, post-partum depression, serotonin syndrome, substance abuse and drug dependence, Tourette's syndrome, tardive dyskinesia, drowsiness, sexual dysfunction, migraine, systemic lupus erythematosus (SLE), hyperglycemia, dislipidemia, obesity, diabetes, sepsis, post-ischemic tubular necrosis, renal failure, resistant edema, narcolepsy, hypertension, congestive heart failure, postoperative ocular hypotonia, sleep disorders, pain, and other disorders in a mammal. *See e.g.*, Goulet M, Madras BK "D(1) dopamine receptor agonists are more effective in alleviating advanced than mild parkinsonism in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkeys", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 292(2):714-24 **(2000)**; Surmeier DJ et al., "The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits", *Prog. Brain Res.* 183:149-67 **(2010)**.

New or improved agents that modulate (such as agonize or partially agonize) D1 are needed for developing new and more effective pharmaceuticals to treat diseases or conditions associated with dysregulated activation of D1, such as those described herein.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides, in part, a compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, $-SF_5$, -OH, $-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-OR^c$, $-C(=O)-R^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, -S-(C_{1-6} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, C_{3-7} cycloalkoxy, 5- or 6-membered heteroaryl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, -S-(C_{1-6} alkyl), and C_{1-6} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-N(R^a)(R^b)$, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, and -S-(C_{1-4} alkyl); and wherein each of the C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, C_{3-7} cycloalkoxy, 5- or 6-membered heteroaryl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of T^1, T^2, and T^3 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, oxo, $-N(R^a)(R^b)$, -C(=O)OH, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, and -S-(C_{1-4} alkyl);

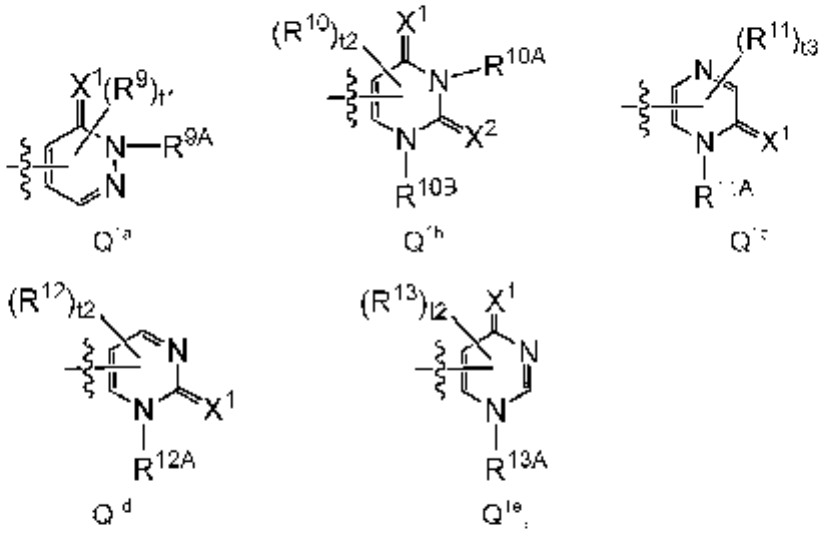
L^1 is selected from the group consisting of O, S, NH, N(C_{1-4} alkyl), N(-C_{1-3} alkyl-C_{3-6} cycloalkyl), and N(C_{3-6} cycloalkyl);

each of R^a and R^b is independently selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl, or bicyclo[1.1.1]pentan-2-yl), and cyclopropylmethyl;

or R^a and R^b together with the N atom to which they are attached form 4- to 7-membered heterocycloalkyl (e.g., azetidinyl, pyrrolidinyl, or 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl) optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, -C(=O)OH, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)-N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, -S-(C_{1-4} alkyl), and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^c and R^d is independently C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl-C_{1-3} alkyl-, or C_{3-6} cycloalkyl;

Q^1 is selected from the group consisting of Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, and Q^{1e}:



provided (a) that a ring carbon atom of the Q^1 ring is attached to the benzene ring of Formula I and (b) that when L^1 is NH, then the Q^1 ring is substituted with at least one non-H R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, or R^{13A};

each of X^1 and X^2 is independently O or S;

each of R^1, R^2, R^3, and R^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -OH, $-NO_2$, -CN, $-SF_5$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, and $-OR^8$, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -CN, oxo, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^8)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^8$, and $-OR^8$;

or R^2 and R^1 together with the two carbon atoms to which they are attached form a fused 5- or 6-membered heteroaryl, a fused 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, a fused 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a fused benzene ring, wherein each of the fused rings is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halo, -CN, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy, and wherein the fused heterocycloalkyl ring or fused cycloalkyl ring is further optionally substituted with 1, 2, or 3 oxo;

R^5 is H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, or C_{3-7} cycloalkyl;

R^6 is H or selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, wherein each of the selections from the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, -S-C_{1-4} alkyl, -C(=O)H,

-C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(C_{1-4} alkyl)$_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

or R^5 and R^6 together with the N atom to which they are attached form a 4- to 10-membered heterocycloalkyl or a 5- to 10-membered heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)-O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-N(C_{1-4} alkyl)$_2$, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, and C_{3-7} cycloalkyl;

R^8 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, wherein each of the selections from the group is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -CF_3, -CN, -OH, oxo, -S-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^9 and R^{12} is independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -SF_5, -NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, -N(R^5)(R^6), -N(R^7)(C(=O)R^8), -S(=O)$_2$N(R^5)(R^6), -C(=O)-N(R^5)(R^6), -C(=O)-R^8, -C(=O)-OR^8, -SR^8, and -OR^8, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl- is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, -N(R^5)(R^6), -S-(C_{1-4} alkyl), -S(=O)$_2$-(C_{1-4} alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)NH_2, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^{10}, R^{11} and R^{13} is independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -SF_5, -NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, -N(R^5)(R^6), -N(R^7)(C(=O)R^8), -S(=O)$_2$N(R^5)(R^6), -C(=O)-N(R^5)(R^6), -C(=O)-R^8, -C(=O)-OR^8, -SR^8, and -OR^8, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl- is optionally

substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-N(R^5)(R^6)$, $-S-(C_{1-4}$ alkyl), $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)O-C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^{9A} and R^{10A} is independently selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{2-6} alkenyl, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-OR^5$, $-SR^5$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$, $-C(R^{14})_2-N(R^5)(R^6)$,

each of R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, and R^{13A} is independently selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^5$, and $-C(=O)-OR^5$, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-N(R^5)(R^6)$, $-S-(C_{1-4}$ alkyl), $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), -OC(=O)-C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^4 is independently H or selected from the group consisting of C_{1-10} alkyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-14} cycloalkyl)-C_{1-10} alkyl-, (4- to 14-membered heterocycloalkyl)-C_{1-10} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-10} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-10} alkyl-, wherein each of the selections of the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-OR^5$, $-SR^5$, $-OR^5$, $-S(=O)_2-R^5$, C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{15} is selected from the group consisting of C_{1-20} alkyl, C_{3-14} cycloalkyl, C_{2-20} alkenyl, C_{2-20} alkynyl, C_{6-10} aryl, 4- to 14-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-14} cycloalkyl)-C_{1-20} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-20} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-20} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-20} alkyl-, wherein each of the selections of the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group

consisting of halogen, -OH, -CN, -NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, -$N(R^5)(R^5)$, -$N(R^7)C(=O)R^6$, -$N(R^7)C(=O)OR^6$, -$N(R^7)S(=O)_2R^6$, -$S(=O)_2N(R^5)(R^5)$, -$C(=O)$-$N(R^5)(R^5)$, -$C(=O)$-R^6, -$C(=O)$-OR^5, -SR^5, -OR^5, -$S(=O)_2$-R^6, C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, C(=O)H, NHC(=O)H, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

t1 is 0, 1, or 2;

t2 is 0 or 1; and

t3 is 0, 1, or 2.

The present invention also provides a composition (e.g., a pharmaceutical composition) comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof are D1 modulators (e.g., D1 agonists or partial agonists). Accordingly, the present invention further provides a method for treating a D1-mediated (or D1-associated) disorder (e.g., cognitive impairment such as cognitive impairment associated with schizophrenia or cognitive impairment associated with Alzheimer's disease; schizophrenia; Alzheimer's disease; or Parkinson's disease), comprising administering to a mammal (e.g., a human) in need thereof an amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in modulating (e.g., agonizing or partially agonizing) D1.

As used herein, the term "n-membered" where n is an integer typically describes the number of ring-forming atoms in a moiety where the number of ring-forming atoms is n. For example, pyridine is an example of a 6-membered heteroaryl ring and thiophene is an example of a 5 membered heteroaryl group.

At various places in the present specification, substituents of compounds of the invention are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the invention include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C_{1-6} alkyl" is specifically intended to include C_1 alkyl (methyl), C_2 alkyl (ethyl), C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, and C_6 alkyl. For another example, the term "a 5- to 10-membered heteroaryl group" is specifically intended to include any 5-, 6-, 7-, 8-, 9- or 10-membered heteroaryl group.

As used herein, the term "alkyl" is defined to include saturated aliphatic hydrocarbons including straight chains and branched chains. In some embodiments, the alkyl group has 1 to 20 carbon atoms, 1 to 10 carbon atoms, 1 to 6 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. For example, the term "C_{1-20} alkyl" refers to linear or branched aliphatic hydrocarbon chains of 1 to 20 carbon atoms; the term "C_{1-10} alkyl" refers to linear or branched aliphatic hydrocarbon chains of 1 to 10 carbon atoms. For another example, as used herein, the term "C_{1-6} alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., C_{1-6} alkoxy) refers to linear or branched radicals of 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, or *n*-hexyl). For yet another example, the term "C_{1-4} alkyl" refers to linear or branched aliphatic hydrocarbon chains of 1 to 4 carbon atoms; the term "C_{1-3} alkyl"

refers to linear or branched aliphatic hydrocarbon chains of 1 to 3 carbon atoms; the term "C$_{1-2}$ alkyl" refers to linear or branched aliphatic hydrocarbon chains of 1 to 2 carbon atoms; and the term "C$_1$ alkyl" refers to methyl. An alkyl group optionally can be substituted by one or more (e.g. 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "alkenyl" refers to aliphatic hydrocarbons having at least one carbon-carbon double bond, including straight chains and branched chains having at least one carbon-carbon double bond. In some embodiments, the alkenyl group has 2 to 20 carbon atoms, 2 to 10 carbon atoms, 2 to 6 carbon atoms, 3 to 6 carbon atoms, or 2 to 4 carbon atoms. For example, as used herein, the term "C$_{2-20}$ alkenyl" refers to straight or branched chain unsaturated radicals (having at least one carbon-carbon double bond) of 2 to 20 carbon atoms; the term "C$_{2-10}$ alkenyl" refers to straight or branched chain unsaturated radicals (having at least one carbon-carbon double bond) of 2 to 10 carbon atoms; the term "C$_{3-6}$ alkenyl" refers to straight or branched chain unsaturated radicals (having at least one carbon-carbon double bond) of 3 to 4 carbon atoms; and the term "C$_{2-4}$ alkenyl" refers to straight or branched chain unsaturated radicals (having at least one carbon-carbon double bond) of 2 to 4 carbon atoms. For another example, the term "C$_{2-6}$ alkenyl" means straight or branched chain unsaturated radicals (having at least one carbon-carbon double bond) of 2 to 6 carbon atoms, including, but not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like.. An alkenyl group optionally can be substituted by one or more (e.g. 1 to 5) suitable substituents. When the compounds of Formula I contain an alkenyl group, the alkenyl group may exist as the pure E form, the pure Z form, or any mixture thereof.

As used herein, the term "alkynyl" refers to aliphatic hydrocarbons having at least one carbon-carbon triple bond, including straight chains and branched chains having at least one carbon-carbon triple bond. In some embodiments, the alkynyl group has 2 to 20, 2 to 10, 2 to 6, or 3 to 6 carbon atoms. For example, as used herein, the term "C$_{2-6}$ alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chain alkynyl radicals as defined above, having 2 to 6 carbon atoms. For another example, the term "C$_{2-20}$ alkynyl" is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain alkynyl radicals as defined above, having 2 to 20 carbon atoms; the term "C$_{2-10}$ alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chain alkynyl radicals as defined above, having 2 to 10 carbon atoms; and the term "C$_{3-6}$ alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chain alkynyl radicals as defined above, having 3 to 6 carbon atoms. An alkynyl group optionally can be substituted by one or more (e.g. 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated, non-aromatic, monocyclic or polycyclic (such as bicyclic) hydrocarbon rings (e.g., monocyclics such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, or bicyclics including spiro, fused, or bridged systems (such as bicyclo[1.1.1]pentanyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl or bicyclo[5.2.0]nonanyl, decahydronaphthalenyl, etc.). The cycloalkyl group has 3 to 15 carbon atoms. In some embodiments the cycloalkyl may optionally contain

one, two or more non-cumulative non-aromatic double or triple bonds and/or one to three oxo groups. In some embodiments, the bicycloalkyl group has 6 to 14 carbon atoms. For example, the term "C_{3-14} cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated, non-aromatic, monocyclic or polycyclic (such as bicyclic) hydrocarbon rings of 3 to 14 ring forming carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo[1.1.1]pentanyl, or cyclodecanyl); and the term "C_{3-7} cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated, non-aromatic, monocyclic or polycyclic (such as bicyclic) hydrocarbon rings of 3 to 7 ring-forming carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl, or bicyclo[1.1.1]pentan-2-yl). For another example, the term "C_{3-6} cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated, non-aromatic, monocyclic or polycyclic (such as bicyclic) hydrocarbon rings of 3 to 6 ring-forming carbon atoms. For yet another example, the term "C_{3-4} cycloalkyl" refers to cyclopropyl or cyclobutyl. Also included in the definition of cycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings (including aryl and heteroaryl) fused to the cycloalkyl ring, for example, benzo or thienyl derivatives of cyclopentane, cyclopentene, cyclohexane, and the like (e.g., 2,3-dihydro-1*H*-indene-1-yl, or 1*H*-inden-2(3*H*)-one-1-yl). The cycloalkyl group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "aryl" refers to all-carbon monocyclic or fused-ring polycyclic aromatic groups having a conjugated pi-electron system. The aryl group has 6 or 10 carbon atoms in the ring(s). Most commonly, the aryl group has 6 carbon atoms in the ring. For example, as used herein, the term "C_{6-10} aryl" means aromatic radicals containing from 6 to 10 carbon atoms such as phenyl or naphthyl. The aryl group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "heteroaryl" refers to monocyclic or fused-ring polycyclic aromatic heterocyclic groups with one or more heteroatom ring members (ring-forming atoms) each independently selected from O, S and N in at least one ring. The heteroaryl group has 5 to 14 ring-forming atoms, including 1 to 13 carbon atoms, and 1 to 8 heteroatoms selected from O, S, and N. In some embodiments, the heteroaryl group has 5 to 10 ring-forming atoms including one to four heteroatoms. The heteroaryl group can also contain one to three oxo or thiono (i.e. =S) groups. In some embodiments, the heteroaryl group has 5 to 8 ring-forming atoms including one, two or three heteroatoms. For example, the term "5-membered heteroaryl" refers to a monocyclic heteroaryl group as defined above with 5 ring-forming atoms in the monocyclic heteroaryl ring; the term "6-membered heteroaryl" refers to a monocyclic heteroaryl group as defined above with 6 ring-forming atoms in the monocyclic heteroaryl ring; and the term "5- or 6-membered heteroaryl" refers to a monocyclic heteroaryl group as defined above with 5 or 6 ring-forming atoms in the monocyclic heteroaryl ring. For another example, term "5- or 10-membered heteroaryl" refers to a monocyclic or bicyclic heteroaryl group as defined above with 5, 6, 7, 8, 9 or 10 ring-forming atoms in the monocyclic or bicyclic heteroaryl ring. A heteroaryl group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

Examples of monocyclic heteroaryls include those with 5 ring-forming atoms including one to three heteroatoms or those with 6 ring-forming atoms including one, two or three nitrogen heteroatoms. Examples of fused bicyclic heteroaryls include two fused 5- and/or 6-membered monocyclic rings including one to four heteroatoms.

Examples of heteroaryl groups include pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrazinyl, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinyl, imidazo[1,5-*a*]pyrazinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, 1*H*-indazolyl, 9*H*-purinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazinyl, isoxazolo[5,4-*c*]pyridazinyl, isoxazolo[3,4-*c*]pyridazinyl, pyridone, pyrimidone, pyrazinone, pyrimidinone, *1H*-imidazol-2(3*H*)-one, *1H*-pyrrole-2,5-dione, 3-oxo-2*H*-pyridazinyl, 1*H*-2-oxo-pyrimidinyl, 1*H*-2-oxo-pyridinyl, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pyrimidinyl, 1*H*-2-oxo-pyrazinyl, and the like. The heteroaryl group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "heterocycloalkyl" refers to a monocyclic or polycyclic [including 2 or more rings that are fused together, including spiro, fused, or bridged systems, for example, a bicyclic ring system], saturated or unsaturated, non-aromatic 4- to 15-membered ring system (such as a 4- to 14-membered ring system, 4- to 10-membered ring system, 5- to 10-membered ring system, 4- to 7-membered ring system, 4- to 6-membered ring system, or 5- to 6-membered ring system), including 1 to 14 ring-forming carbon atoms and 1 to 10 ring forming heteroatoms each independently selected from O, S and N. For example, the term "4- to 14-membered heterocycloalkyl" refers to a monocyclic or polycyclic, saturated or unsaturated, non-aromatic 4- to 14-membered ring system that comprises one or more ring-forming heteroatoms each independently selected from O, S and N; and the term "4- to 10-membered heterocycloalkyl" refers to a monocyclic or polycyclic, saturated or unsaturated, non-aromatic 4- to 10-membered ring system that comprises one or more ring-forming heteroatoms each independently selected from O, S and N. For another example, the term "4- to 6-membered heterocycloalkyl" refers to a monocyclic or polycyclic, saturated or unsaturated, non-aromatic 4- to 6-membered ring system that comprises one or more ring-forming heteroatoms each independently selected from O, S and N; and the term "5- to 6-membered heterocycloalkyl" refers to a monocyclic or polycyclic, saturated or unsaturated, non-aromatic 5- to 6-membered ring system that comprises one or more ring-forming heteroatoms each independently selected from O, S and N. The heterocycloalkyl group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents. The heterocycloalkyl group can also optionally include one to three oxo or thono groups.

Examples of such heterocycloalkyl rings include azetidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzoxazinyl, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on-2-yl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl and the like. Further examples of heterocycloalkyl rings include tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 1,4-oxazepan-1-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-thiazinan-3-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-4-yl, oxazolidinonyl, 2-oxo-piperidinyl (e.g., 2-oxo-piperidin-1-yl), and the like. Also included in the definition of heterocycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings (including aryl and heteroaryl) fused to the nonaromatic heterocycloalkyl ring, for example pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, pyrazolyl, phthalimidyl, naphthalimidyl, and benzo derivatives of the nonaromatic heterocycloalkyl rings. Examples of such aromatic-fused heterocycloalkyl groups include indolinyl, isoindolinyl, isoindolin-1-one-3-yl, 5,7-dihydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl, 6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-6-yl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridine-5-yl, 5,6-dihydrothieno[2,3-*c*]pyridin-7(4*H*)-one-5-yl, 1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5-yl, and 3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one-3-yl groups. The heterocycloalkyl group is optionally substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents. Examples of heterocycloalkyl groups include 5- or 6-membered monocyclic rings and 9- or 10-membered fused bicyclic rings.

As used herein, the term "halo" or "halogen" group is defined to include fluorine, chlorine, bromine or iodine.

As used herein, the term "haloalkyl" refers to an alkyl group having one or more halogen substituents (up to perhalcalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by a halogen atom). For example, the term "C_{1-6} haloalkyl" refers to a C_{1-6} alkyl group having one or more halogen substituents (up to perhaloalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by a halogen atom). For another example, the term "C_{1-4} haloalkyl" refers to a C_{1-4} alkyl group having one or more halogen substituents (up to perhaloalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by a halogen atom); the term "C_{1-3} haloalkyl" refers to a C_{1-3} alkyl group having one or more halogen substituents (up to perhaloalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by a halogen atom); and the term "C_{1-2} haloalkyl" refers to a C_{1-2} alkyl group (i.e. methyl or ethyl) having one or more halogen substituents (up to perhaloalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by a halogen atom). For yet another example, the term "C haloalkyl" refers

to a methyl group having one, two, or three halogen substituents. Examples of haloalkyl groups include CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, CH_2Cl and the like.

As used herein, the term "halocycloalkyl" refers to a cycloalkyl group having one or more halogen substituents (up to perhalocycloalkyl, i.e., every hydrogen atom of the cycloalkyl group has been replaced by a halogen atom). For example, the term "C_{3-4} halocycloalkyl" refers to a cyclopropyl or cyclobutyl group having one or more halogen substituents. An example of halocycloalkyl is 2-fluorocyclopropan-1-yl.

As used herein, the term "alkoxy" or "alkyloxy" refers to an -O-alkyl group. For example, the term "C_{1-6} alkoxy" or "C_{1-6} alkyloxy" refers to an -O-(C_{1-6} alkyl) group; and the term "C_{1-4} alkoxy" or "C_{1-4} alkyloxy" refers to an -O-(C_{1-4} alkyl) group; For another example, the term "C_{1-2} alkoxy" or "C_{1-2} alkyloxy" refers to an -O-(C_{1-2} alkyl) group. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., *n*-propoxy and isopropoxy), *tert*-butoxy, and the like. The alkoxy or alkyloxy group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used here, the term "haloalkoxy" refers to an -O-haloalkyl group. For example, the term "C_{1-6} haloalkoxy" refers to an -O-(C_{1-6} haloalkyl) group. For another example, the term "C_{1-4} haloalkoxy" refers to an -O-(C_{1-4} haloalkyl) group; and the term "C_{1-2} haloalkoxy" refers to an -O-(C_{1-2} haloalkyl) group. For yet another example, the term "C_1 haloalkoxy" refers to a methoxy group having one, two, or three halogen substituents. An example of haloalkoxy is $-OCF_3$ or $-OCHF_2$.

As used herein, the term "cycloalkoxy" or "cycloalkyloxy" refers to an -O-cycloalkyl group. For example, the term "C_{3-7} cycloalkoxy" or "C_{3-7} cycloalkyloxy" refers to an -O-(C_{3-7} cycloalkyl) group. For another example, the term "C_{3-6} cycloalkoxy" or "C_{3-6} cycloalkyloxy" refers to an -O-(C_{3-6} cycloalkyl) group. Examples of cycloalkoxy include C_{3-6} cycloalkoxy (e.g., cyclopropoxy, cyclobutoxy, cyclopentoxy, cyclohexanoxy, and the like). The cycloalkoxy or cycloalkyloxy group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used here, the term "C_{6-10} aryloxy" refers to an -O-(C_{6-10} aryl) group. An example of a C_{6-10} aryloxy group is -O-phenyl [i.e., phenoxy]. The C_{6-10} aryloxy group optionally can be substituted by 1 or more (e.g., 1 to 5) suitable substituents.

As used herein, the term "fluoroalkyl" refers to an alkyl group having one or more fluorine substituents (up to perfluoroalkyl, i.e., every hydrogen atom of the alkyl group has been replaced by fluorine). For example, the term "C_{1-2} fluoroalkyl" refers to a C_{1-2} alkyl group having one or more fluorine substituents (up to perfluoroalkyl, i.e., every hydrogen atom of the C_{1-2} alkyl group has been replaced by fluorine). For another example, the term "C_1 fluoroalkyl" refers to a C_1 alkyl group (i.e., methyl) having 1, 2, or 3 fluorine substituents). Examples of fluoroalkyl groups include CF_3, C_2F_5, CH_2CF_3, CHF_2, CH_2F, and the like.

As used here, the term "fluoroalkoxy" refers to an -O-fluoroalkyl group. For example, the term "C_{1-2} fluoroalkoxy" refers to an -O-C_{1-2} fluoroalkyl group. For another example, the term "C

fluoroalkoxy" refers to a methoxy group having one, two, or three fluorine substituents. An example of C_1 fluoroalkoxy is $-OCF_3$ or $-OCHF_2$.

As used herein, the term "hydroxylalkyl" or "hydroxyalkyl" refers to an alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) OH substituents. The term "C_{1-3} hydroxylalkyl" or "C_{1-3} hydroxyalkyl" refers to a C_{1-3} alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) OH substituents. The term "C_{1-2} hydroxylalkyl" or "C_{1-2} hydroxyalkyl" refers to a C_{1-2} alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) OH substituents; the term "C_{1-3} hydroxylalkyl" or "C_{1-3} hydroxyalkyl" refers to a C_{1-3} alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) OH substituents; and the term "C_{1-2} hydroxylalkyl" or "C_{1-2} hydroxyalkyl" refers to a C_{1-2} alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) OH substituents. An example of hydroxylalkyl is $-CH_2OH$ or $-CH_2CH_2OH$.

As used herein, the term "cyanoalkyl" refers to an alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) –CN (i.e. -C≡N or cyano) substituents. For example, The term "C_{1-2} cyanoalkyl" refers to a C_{1-2} alkyl group having one or more (e.g., 1, 2, or 3) -CN substituents. An Example of cyanoalkyl is $-CH_2$-CN or $-CH_2CH_2$-CN.

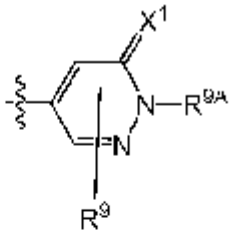
As used herein, the term "oxo" refers to =O. When an oxo is substituted on a carbon atom, they together form a carbonyl moiety [-C(=O)-]. When an oxo is substituted on a sulfur atom, they together form a sulfinyl moiety [-S(=O)-]; when two oxo groups are substituted on a sulfur atom, they together form a sulfonyl moiety [$-S(=O)_2-$].

As used herein, the term "optionally substituted" means that substitution is optional and therefore includes both unsubstituted and substituted atoms and moieties. A "substituted" atom or moiety indicates that any hydrogen on the designated atom or moiety can be replaced with a selection from the indicated substituent group (up to that every hydrogen atom on the designated atom or moiety is replaced with a selection from the indicated substituent group), provided that the normal valency of the designated atom or moiety is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. For example, if a methyl group (i.e., CH_3) is optionally substituted, then up to 3 hydrogen atoms on the carbon atom can be replaced with substituent groups.

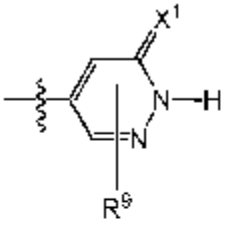
As used herein, unless specified, the point of attachment of a substituent can be from any suitable position of the substituent. For example, piperidinyl can be piperidin-1-yl (attached through the N atom of the piperidinyl), piperidin-2-yl (attached through the C atom at the 2-position of the piperidinyl), piperidin-3-yl (attached through the C atom at the 3-position of the piperidinyl), or piperidin-4-yl (attached through the C atom at the 4-position of the piperidinyl). For another example, pyridinyl (or pyridyl) can be 2-pyridinyl (or pyridin-2-yl), 3-pyridinyl (or pyridin-3-yl), or 4-pyridinyl (or pyridin-4-yl).

When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any of the ring-forming atoms in that ring that are substitutable (i.e., bonded to one or more hydrogen atoms), unless otherwise specified or otherwise implicit from the context. For example, as shown in Formula a-101 below, R^5 may be

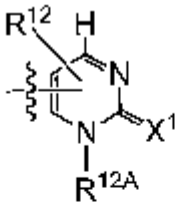
bonded to either of the two ring carbon atoms each of which bears a hydrogen atom (but not shown), but not to the N to which R^{9A} is bonded (ever wherein R^{9A} is H). For another example, as shown in Formula a-102 below, R^9 may be bonded to either of the two ring carbon atoms each of which bears a hydrogen atom (but not shown), but not to the N that is shown to be bonded to a H atom. For yet another example, as shown in Formula a-103 below, R^{12} may be bonded to either of the two ring carbon atoms each of which bears a hydrogen atom (but not shown), but not the the ring carbon atom that is shown to be bonded to a H atom.



a-101



a-102



a-103

When a substituted or optionally substituted moiety is described without indicating the atom via which such moiety is bonded to a substituent, then the substituent may be bonded via any appropriate atom in such moiety. For example in a substituted arylalkyl, a substituent on the arylalkyl [e.g., (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-] can be bonded to any carbon atom on the alkyl part or on the aryl part of the arylalkyl. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

As noted above, the compounds of Formula I may exist in the form of pharmaceutically acceptable salts such as acid addition salts and/or base addition salts of the compounds of Formula I. The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes acid addition or base salts which may be present in the compounds of Formula I.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, borate, camphorsulfonate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulfate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulfate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, *see* "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002). Methods for making pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I are known to one of skill in the art.

As used herein the terms "Formula I", "Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof", "pharmaceutically acceptable salts of the compound or the salt [of Formula I]" are defined to include all forms of the compound of Formula I, including hydrates, solvates, isomers (including for example rotational stereoisomers), crystalline and non-crystalline forms, isomorphs, polymorphs, metabolites, and prodrugs thereof.

As it is known to the person skilled in the art, amine compounds (i.e., those comprising one or more nitrogen atoms), for example tertiary amines, can form *N*-oxides (also known as amine oxides or amine *N*-oxides). An *N*-oxide has the formula of $(R^{100}R^{200}R^{300})N^{+}-O^{-}$ wherein the parent amine $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ can be for example, a tertiary amine (for example, each of R^{100}, R^{200}, R^{300} is independently alkyl, arylalkyl, aryl, heteroaryl, or the like), a heterocyclic or heteroaromatic amine [for example, $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ together forms 1-alkylpiperidine, 1-alkylpyrrolidine, 1-benzylpyrrolidine, or pyridine]. For instance, an imine nitrogen, especially heterocyclic or heteroaromatic imine nitrogen, or pyridine-type nitrogen () atom [such as a nitrogen atom in pyridine, pyridazine, or pyrazine], can be *N*-oxidized to form the *N*-oxide comprising the group (). Thus, a compound according to the present invention comprising one or more nitrogen atoms (e.g., an imine nitrogen atom) may be capable of forming an *N*-oxide thereof (e.g., mono-*N*-oxides, bis-*N*-oxides or multi-*N*-oxides, or mixtures thereof depending on the number of nitrogen atoms suitable to form stable *N*-oxides).

As used herein, the term "*N*-oxide(s)" refer to all possible, and in particular all stable, *N*-oxide forms of the amine compounds (e.g., compounds comprising one or more imine nitrogen atoms) described herein, such as mono *N*-oxides (including different isomers when more than one nitrogen atom of an amine compound can form a mono-*N*-oxide) or multi-*N*-oxides (e.g., bis-*N*-oxides), or mixtures thereof in any ratio.

Compounds of Formula I and their salts described herein further include *N*-oxides thereof.

Compounds of Formula I (including salts thereof) may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long-range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from apparent solid to a

material with liquid properties occurs, which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterized by a phase change, typically first order ('melting point').

Compounds of Formula I (including salts thereof) may exist in unsolvated and solvated forms. When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

The compounds of Formula I (including salts thereof) may exist as clathrates or other complexes (e.g., co-crystals). Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichometric amounts. Also included are complexes of the compounds of Formula I containing two or more organic and/or inorganic components, which may be in stoichiometric or non-stoichometric amounts. The resulting complexes may be ionized, partially ionized, or non-ionized. Co-crystals are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents that are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallization, by recrystallization from solvents, or by physically grinding the components together; see O. Almarsson and M. J. Zaworotko. *Chem. Commun.* **2004**, *17*. 1889-1896. For a general review of multi-component complexes, see J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1269-1288.

The compounds of the invention (including salts thereof) may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as -COO$^-$Na$^+$, -COO$^-$K$^+$, or -SO$_3^-$Na$^+$) or non-ionic (such as -N$^+$N$^+$(CH$_3$)$_3$) polar head group. For more information, see *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

The invention also relates to prodrugs of the compounds of Formula I. Thus certain derivatives of compounds of Formula I which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of Formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are

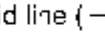
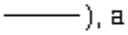
referred to as "prodrugs". Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), or in Prodrugs: Challenges and Reward, 2007 edition, edited by Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007).

Moreover, certain compounds of Formula I may themselves act as prodrugs of other compounds of Formula I.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of Formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug.

The compounds of Formula I (including salts thereof) include all stereoisomers and tautomers. Stereoisomers of Formula I include *cis* and *trans* isomers, optical isomers such as *R* and *S* enantiomers, diastereomers, geometric isomers, rotational isomers, atropisomers, and conformational isomers of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism; and mixtures thereof (such as racemates and diastereomeric pairs). Also included are acid addition or base addition salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

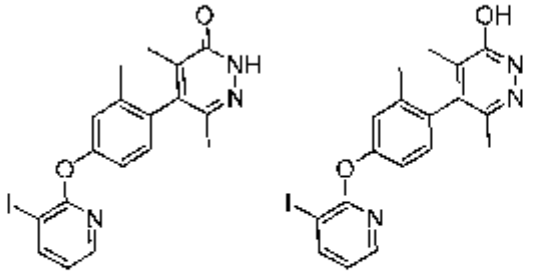
In some embodiments, the compounds of Formula I (including salts thereof) may have asymmetric carbon atoms. The carbon-carbon bonds of the compounds of Formula I may be depicted herein using a solid line (———), a solid wedge (), or a dotted wedge (). The use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers (e.g., specific enantiomers, racemic mixtures, etc.) at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of Formula I may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. For example, unless stated otherwise, it is intended that the compounds of Formula I can exist as enantiomers and diastereomers or as racemates and mixtures thereof. The use of a solid line to depict bonds to one or more asymmetric carbon atoms in a compound of Formula I and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds to other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

In some embodiments, the compounds of Formula I (including salts thereof) may exist in and/or be isolated as atropisomers (e.g., one or more atropenantiomers). Those skilled in the

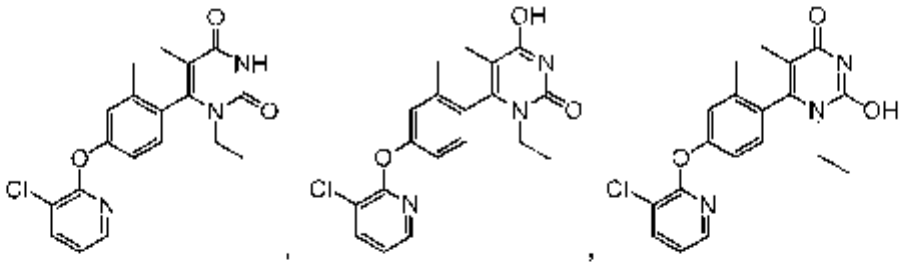
art would recognize that atropisomerism may exist in a compound that has two or more aromatic rings (for example, two aromatic rings linked through a single bond). *See e.g.*, Freedman, T. B. et al., Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. *Chirality* **2003**, *15*, 743–758; and Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.

When any racemate crystallizes, crystals of different types are possible. One type is the racemic compound (true racemate) wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. Another type is a racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equal or different molar amounts each comprising a single enantiomer.

The compounds of Formula I (including salts thereof) may exhibit the phenomena of tautomerism and structural isomerism. For example, the compounds of Formula I may exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, the amide and imidic acid form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of the compounds of Formula I. Tautomers may exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the compounds of Formula I. For example, when one of the following two tautomers of the invention is disclosed in the experimental section herein, those skilled in the art would readily recognize that the invention also includes the other.



For another example, when one of the following three tautomers of the invention is disclosed in the experimental section herein, those skilled in the art would readily recognize that the invention also includes each of the others.



The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of Formula I (including salts thereof) wherein one or more atoms are replaced by

atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention (including salts thereof) include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron-emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of Formula I (including salts thereof) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

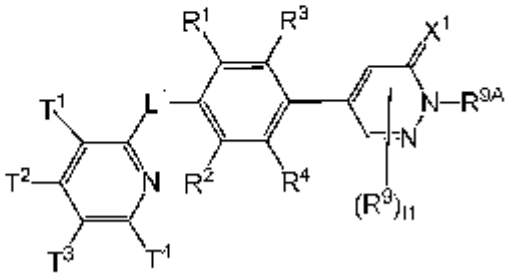
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 is O.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 is S.

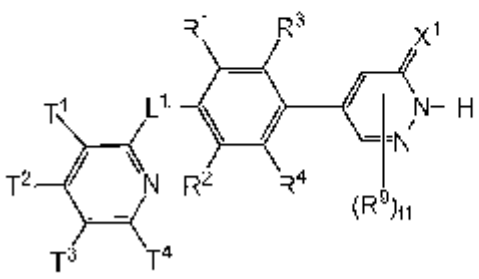
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L^1 is NH, N(C_{1-4} alkyl), N(-C_{1-2} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl), or N(C_{3-6} cycloalkyl). In a further embodiment, L^1 is NH.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q^1 is Q^{1a}. In a further embodiment, X^1 is O.

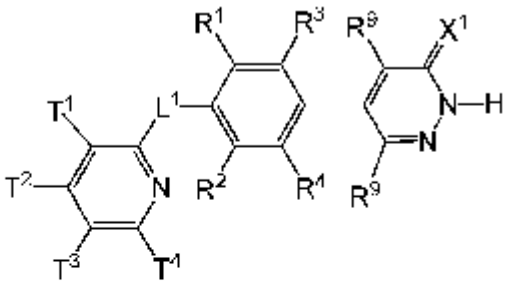
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, or IA-10:



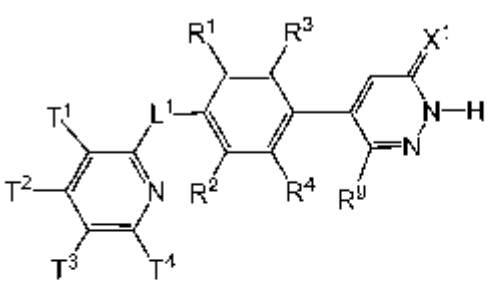
IA-1



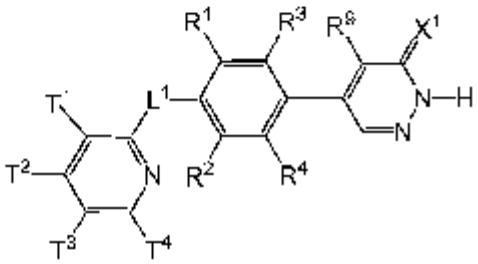
IA-2



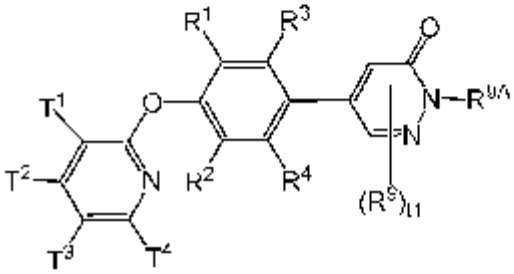
IA-3



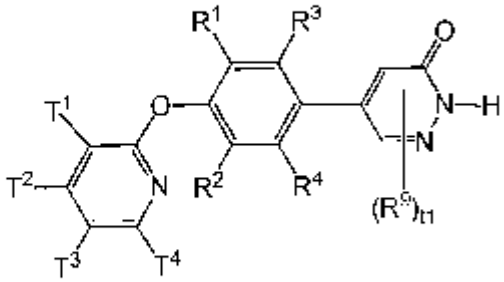
IA-4



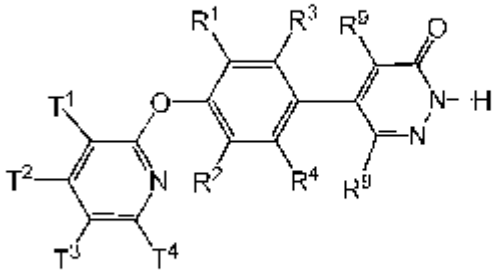
IA-5



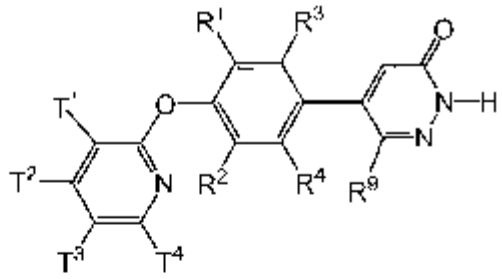
IA-6



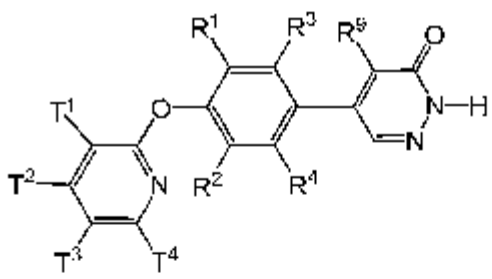
IA-7



IA-8



IA-9



IA-10.

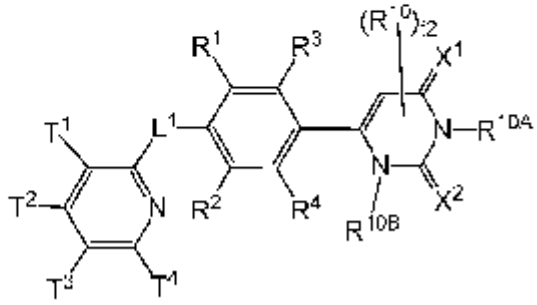
In one embodiment of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q^1 is Q^{1b}, or in one embodiment of a compound of Formula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, or IA-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each R^9 is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^9 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^9 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and R^{9A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} hydroxylalkyl, allyl, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-$N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-R^b, -C(=O)-OR^8, -$C(R^{14})_2$-OH, -$C(R^{14})_2$-$OS(=O)_2H$, -$C(R^{14})_2$-$OP(=O)(OH)_2$, -$C(R^{14})_2$-OR^{15}, and -$C(R^{14})_2$-OC(=O)-R^{15}. In a further embodiment, each R^9 is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl. In a yet further embodiment, each R^9 is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl. In a still further embodiment, each R^9 is independently methyl or ethyl. In a yet still further embodiment, each R^9 is methyl.

In one embodiment of a compound of Formula IA-1 or IA-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, R^{9A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} hydroxylalkyl, and allyl. In a further embodiment, R^{9A} is not H.

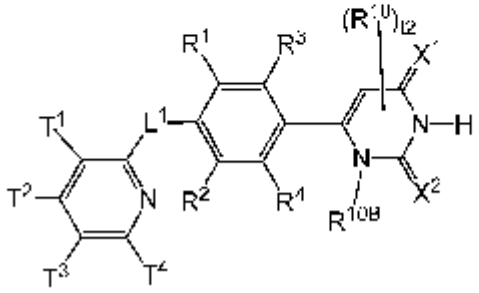
In one embodiment of a compound of Formula IA-1 or IA-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, R^{9A} is selected from the group consisting of H, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-$N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-R^b, -C(=O)-OR^8, -$C(R^{14})_2$-OH, -$C(R^{14})_2$-$OS(=O)_2H$, -$C(R^{14})_2$-$OP(=O)(OH)_2$, -$C(R^{14})_2$-OR^{15}, and -$C(R^{14})_2$-OC(=O)-R^{15}. In a further embodiment, R^{9A} is selected from the group consisting of H, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-$N(R^b)(R^b)$, -C(=O)-R^8, -C(=O)-OR^8, -CH_2-OH, -CH_2-$OS(=O)_2H$, -CH_2-$OP(=O)(OH)_2$, -CH_2-OR^{15}, and -CH_2-OC(=O)-R^{15}. In a yet further embodiment, R^{9A} is not H.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q^1 is Q^{1b}. In a further embodiment, X^1 is O. In another further embodiment, X^2 is O. In a yet further embodiment, each of X^1 and X^2 is O.

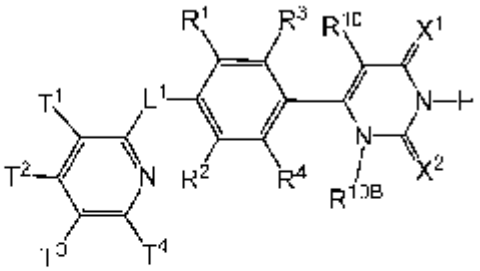
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, or IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, or IB-10:



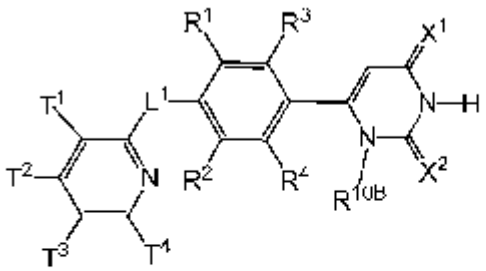
IB-1



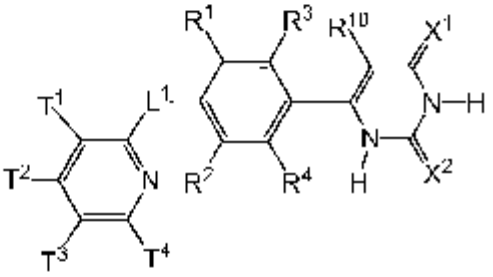
IB-2



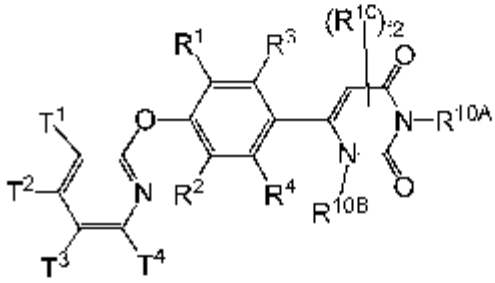
IB-3



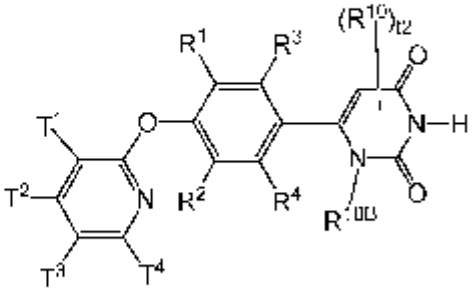
IB-4



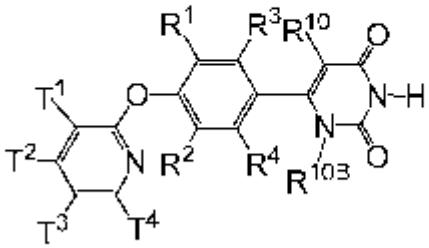
IB-5



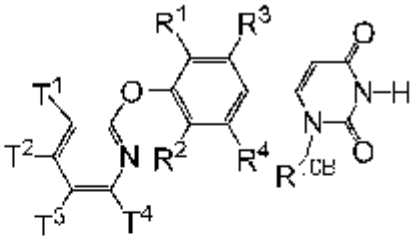
IB-6



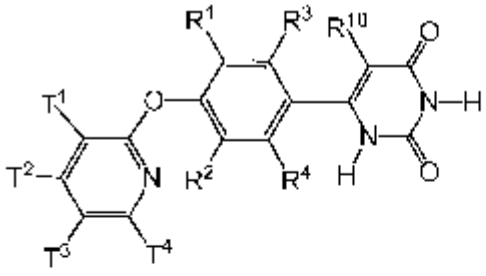
IB-7



IB-8



IB-9



IB-10.

In one embodiment of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention wherein Q^1 is $Q1^b$, or in one embodiment of a compound of Formula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, or IB-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention:

R^{10} is selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{10} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{10} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{10A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} hydroxylalkyl, C_{2-4} alkenyl, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, and $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$; and

R^{10B} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{10B} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{10B} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

In a further embodiment of the above compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q^1 is $Q1^b$, or in a further embodiment of the above compound of Formula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, or IB-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{10} and R^{10B} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl. In a yet further embodiment, each of R^{10} and R^{10B} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl. In a still further embodiment, each of R^{10} and R^{10B} is independently methyl or ethyl. In a yet still further embodiment, each of R^{10} and R^{10B} is methyl.

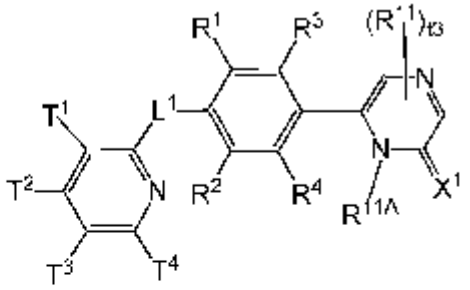
In one embodiment of a compound of Formula IB-1 or IB-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, R^{10A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} hydroxylalkyl, and C_{2-4} alkenyl (e.g., allyl). In a further embodiment, R^{10A} is not H.

In one embodiment of a compound of Formula IB-1 or IB-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, R^{10A} is selected from the group consisting of H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, and $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$. In a further embodiment, R^{10A} is selected from the group consisting of H, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-$

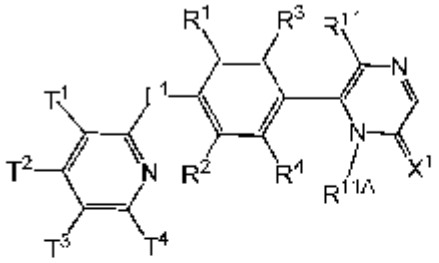
C(=O)-OR^{5}, -CH$_2$-OH, -CH$_2$-OS(=O)$_2$H, -CH$_2$-OP(=O)(OH)$_2$, -CH$_2$-OR^{15}, and -CH$_2$-OC(=O)-R^{15}. In a yet further embodiment, R^{6A} is not H.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q^1 is Q^c. In a further embodiment, X^1 is O.

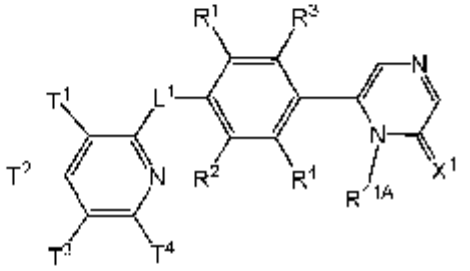
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, or IC-6:



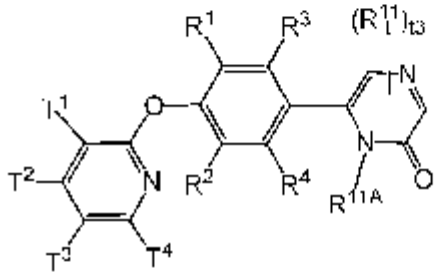
IC-1



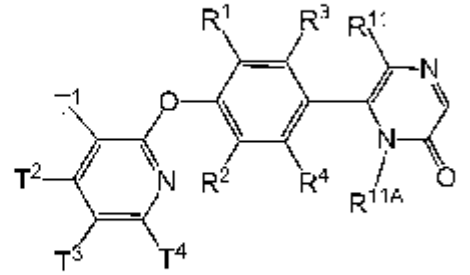
IC-2



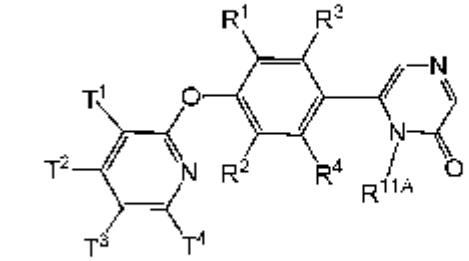
IC-3



IC-4



IC-5



IC-6.

In one embodiment of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention wherein Q^1 is Q1^c, or in one embodiment of a compound of Formula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, or IC-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention:

each R^{11} is independently selected from the group consisting of -CN, C$_{1-4}$ alkyl, C$_{3-4}$ cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C$_{1-4}$ alkyl of R^{11} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C$_{1-4}$ alkoxy, and C$_{1-4}$ haloalkoxy; and wherein each of the C$_{3-4}$ cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{11} is optionally substituted with one or

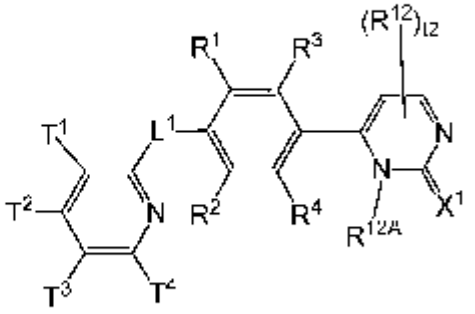
more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and

R^{11A} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{11A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{11A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

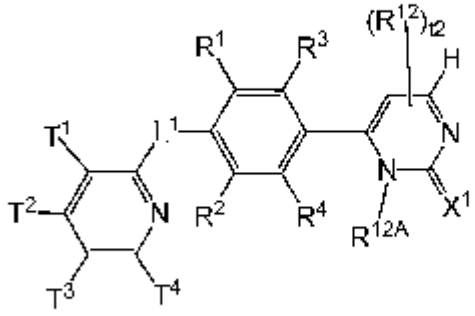
In a further embodiment of the above compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q^1 is Q^{1c}, or in a further embodiment of the above compound of Formula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, or IC-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{11} and R^{11A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl. In a yet further embodiment, each of R^{11} and R^{11A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl. In a still further embodiment, each of R^{11} and R^{11A} is independently methyl or ethyl. In a yet still further embodiment, each of R^{11} and R^{11A} is methyl.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q^1 is Q^{1c}. In a further embodiment, X is O.

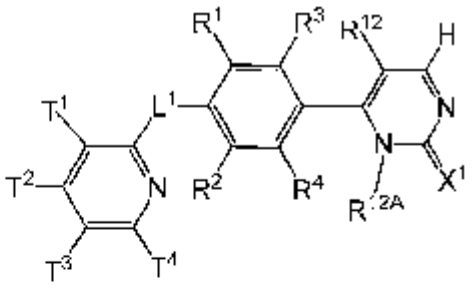
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, or ID-10:



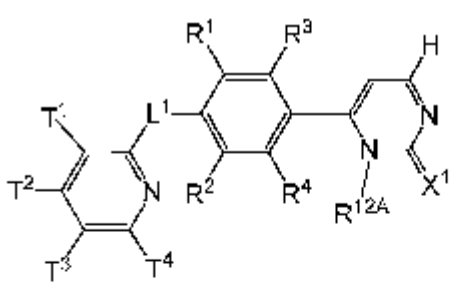
ID-1



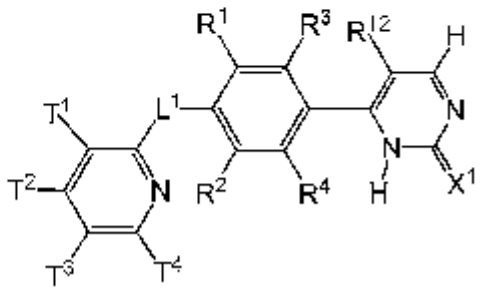
ID-2



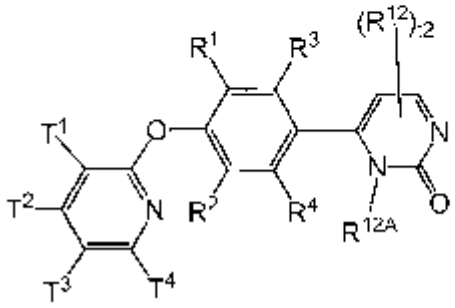
ID-3



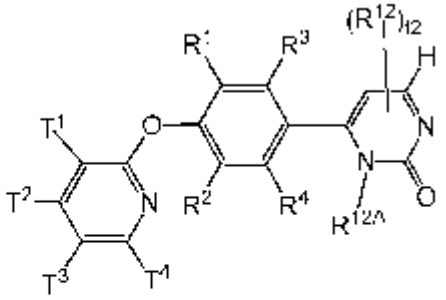
ID-4



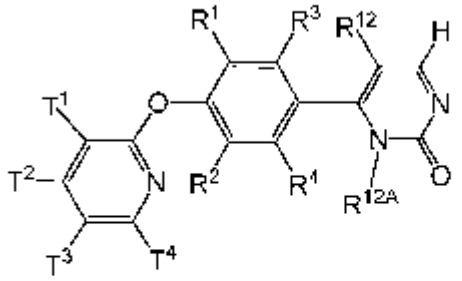
ID-5



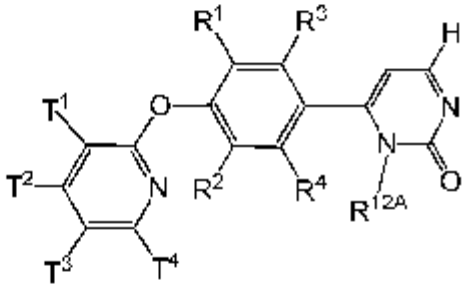
ID-6



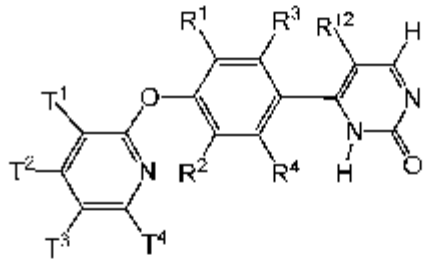
ID-7



ID-8



ID-9



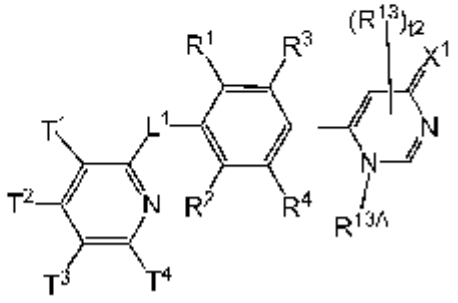
ID-10.

In one embodiment of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q^1 is $Q1^d$, or in one embodiment of a compound of Formula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, or ID-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each R^{12} is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{12} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{12} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and R^{12A} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{12A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{12A} is optionally substituted with one or more substituents each

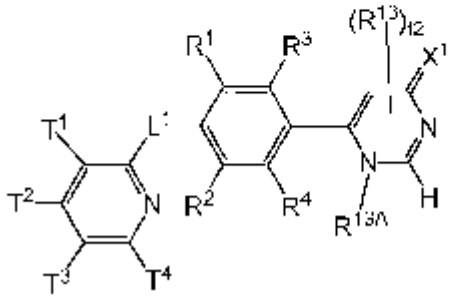
independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, each of R^{12} and R^{12A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl. In a yet further embodiment, each of R^{12} and R^{12A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl. In a still further embodiment, each of R^{12} and R^{12A} is independently methyl or ethyl. In a yet still further embodiment, each of R^{12} and R^{12A} is methyl.

An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q^1 is Q^{1a}. In a further embodiment, X^1 is O.

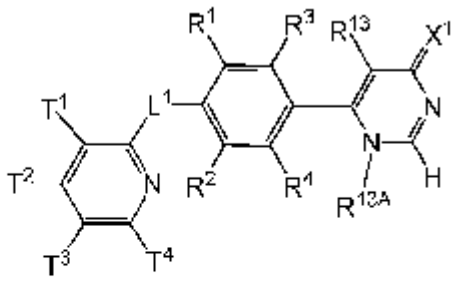
An embodiment of the present invention is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, or IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, or IE-10:



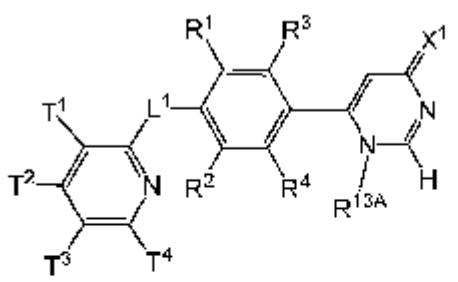
IE-1



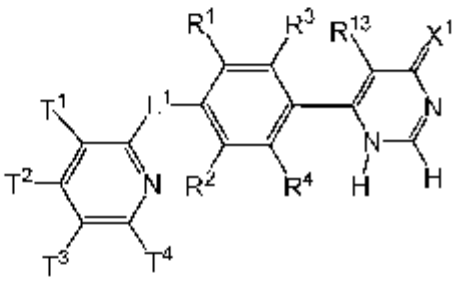
IE-2



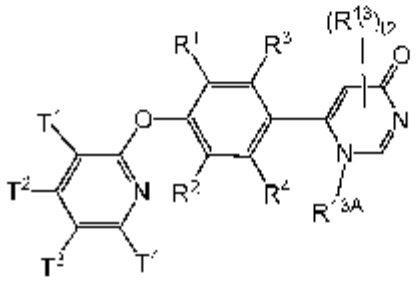
IE-3



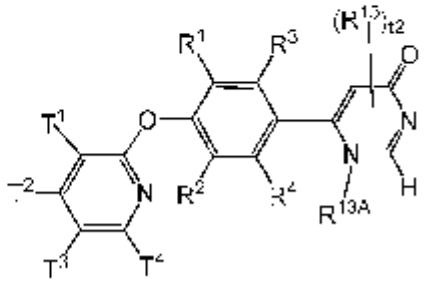
IE-4



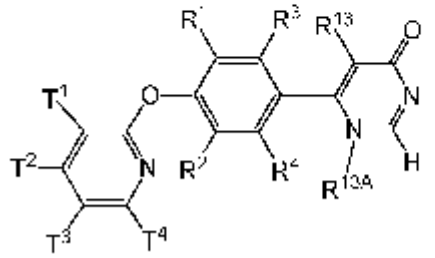
IE-5



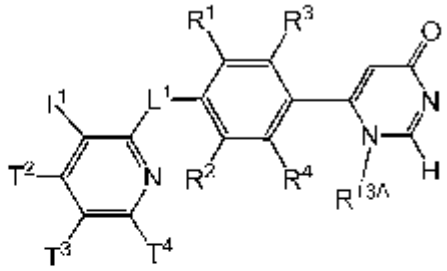
IE-6



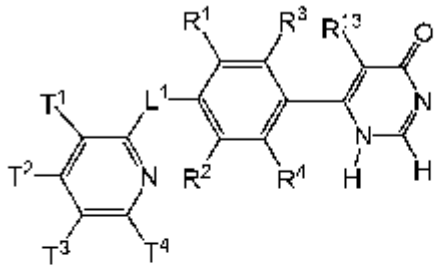
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

In one embodiment of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q^1 is Q1', or in one embodiment of a compound of Formula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, or IE-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each R^{13} is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{13} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{13} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and R^{13A} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{13A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{13A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, each of R^{13} and R^{13A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl. In a yet further embodiment, each of R^{13} and R^{13A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl. In a still further embodiment, each of R^{13} and R^{13A} is independently methyl or ethyl. In a yet still further embodiment, each of R^{13} and R^{13A} is methyl.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10, i.e., a compound of

Formula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, or IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, -C(=O)-(C_{1-4} alkyl), -C(=O)OH, and C(=O)-O-(C_{1-4} alkyl), wherein each of the C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, each of R^1 and R^2 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{3-4} cycloalkyl, wherein each of the C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy of R^1 and R^2 is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein the C_{3-4} cycloalkyl of R^1 and R^2 is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a yet further embodiment, each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F). In a still further embodiment, each of R^1 and R^2 is independently H or halogen (e.g., F). In a yet further embodiment, each of R^1 and R^2 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^3 and R^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, -C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{3-4} cycloalkyl, wherein each of the C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy of R^3 and R^4 is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein the C_{3-4} cycloalkyl of R^3 and R^4 is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, each of R^3 and R^4 is independently H, F, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-2} alkoxy. In a yet further embodiment, R^3 is H; and R^4 is H, halogen, or methyl, wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-2} alkoxy. In a still further embodiment, R^3 is H and R^4 is methyl.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F or Cl); and each of R^3 and R^4 is independently H, halogen (e.g., F or Cl), CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-2} alkoxy. In a further embodiment, each of R^1, R^2, and

R^3 is H, and R^1 is H, halogen, or methyl. In a yet further embodiment, R^1 is H or methyl. In a still further embodiment, R^2 is methyl.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^1 and R^3 is independently H, halogen, -CN, methyl, or methoxy, wherein each of the methyl and methoxy is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; and R^2 and R^4 together with the two carbon atoms to which they are attached form a fused 5- or 6-membered heteroaryl, a fused 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, a fused 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a fused benzene ring, wherein each of the fused rings is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halo, -CN, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy, and wherein the fused heterocycloalkyl ring or fused cycloalkyl ring is further optionally substituted with 1, 2, or 3 oxo. In a further embodiment, each of R^1 and R^3 is independently H, halogen, -CN, methyl, C_{1-2} fluoroalkyl, methoxy, or C_1 fluoroalkoxy. In a yet further embodiment, R^2 and R^4 together with the two carbon atoms to which they are attached form an optionally substituted fused 5- or 6-membered heteroaryl. In a still further embodiment, each of R^1 and R^3 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, and C_{3-4} cycloalkyl, wherein each of the C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, and C_{1-4} alkoxy of T^1, T^2, T^3, and T^4 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein the C_{3-4} cycloalkyl of T^1, T^2, T^3, and T^4 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, and C_{3-4} halocycloalkyl. In a further embodiment, at least one of T^1, T^2, T^3, and T^4 is other than H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is other than H. In a further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy, wherein each of the C_{3-6} cycloalkyl and C_{1-4} alkyl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen and –OH. In a yet further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} halocycloalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

In a still further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of halogen, cyclopropyl, halocyclopropyl, methyl, ethyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, methoxy, ethoxy, and C_{1-2} haloalkoxy. In a further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of halogen, cyclopropyl, halocyclopropyl, methyl, C_1 haloalkyl, methoxy, and C_1 haloalkoxy. In a further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} halocycloalkyl, C_{1-4} alkyl, and C_{1-2} haloalkyl.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl and C_{1-2} haloalkyl. In a further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, and C_{1-2} haloalkyl. In a further embodiment, T^1 is C_{1-2} haloalkyl (e.g., C_{1-2} fluoroalkyl).

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is selected from the group consisting of C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, T^1 is selected from the group consisting of methoxy, ethoxy, and C_{1-2} haloalkoxy. In a further embodiment, T^1 is C_{1-2} haloalkoxy (e.g., C_{1-2} fluoroalkoxy).

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is halogen.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is selected from the group consisting of C_{3-4} cycloalkyl and C_{3-4} halocycloalkyl. In a further embodiment, T^1 is C_{3-4} cycloalkyl.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^2 is selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} halocycloalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy, wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl and C_{1-4} alkyl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen and –OH. In a further embodiment, T^2 is selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{3-4} cycloalkyl, C_{3-4} halocycloalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, and C_{1-2} haloalkoxy. In a yet further embodiment, T^2 is selected from the group consisting of H, halogen, methyl, ethyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, and C_{1-2} haloalkoxy. In a still further embodiment, T^2 is selected from the group consisting of H, halogen, methyl, $-CH_2OH$, and C_1 haloalkyl. In a yet still further embodiment, T^2 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, T^3 is selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} halocycloalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy. In a further embodiment, T^3 is selected from the group consisting of H, halogen, methyl, CH_2OH, and C_1 haloalkyl (e.g., C_1 fluoroalkyl). In a yet further embodiment, T^3 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^4 is H, halogen, methyl, $-CH_2OH$, or C_1 haloalkyl. In a further embodiment, T^4 is H or F. In a yet further embodiment, T^4 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of T^1, T^2, and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In a further embodiment, each of T^1, T^2, and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, methyl, C_1 haloalkyl, $-CH_2OH$, cyclopropyl, methoxy, and C_1 haloalkoxy; and T^4 is H. In a yet further embodiment, each of T^1, T^2, and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen (F, Cl, Br, or I), methyl, C_1 fluoroalkyl (e.g., CF_3 or CHF_2), $-CH_2OH$, cyclopropyl, methoxy, and C_1 fluoroalkoxy (e.g., $-OCF_3$ or $-OCHF_2$); and T^4 is H. In a still further embodiment, T^1 is other than H and at least one of T^2 and T^3 is H. In a further embodiment, each of T^2 and T^3 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is selected from the group consisting of halogen (F, Cl, Br, or I), methyl, CH_2OH, C_1 fluoroalkyl (e.g., CF_3 or CHF_2), methoxy, C_1 fluoroalkoxy (e.g., OCF_3 or $OCHF_2$), cyclopropyl, and fluorocyclopropyl; and each of T^2, T^3, and T^4 is H.

In one embodiment of a compound of Formula I (e.g., a compound of one of Formulas IA-1 to IA-10, IB-1 to IB-10, IC-1 to IC-6, ID-1 to ID-10, and IE-1 to IE-10), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In one further embodiment, one of T^2 and T^3 is H and the other is not H. In another further embodiment, T^2 is H and T^3 is not H. In yet another further embodiment, T^2 is not H and T^3 is H.

In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-1 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-2 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-3 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-4 or a salt thereof. In one

embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-5 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-6 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-7 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-8 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-9 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IA-10 or a salt thereof.

In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-1 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-2 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-3 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-4 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-5 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-6 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-7 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-8 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-9 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IB-10 or a salt thereof...

In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-1 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-2 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-3 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-4 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-5 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IC-6 or a salt thereof.

In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-1 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-2 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-3 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-4 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-5 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-6 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-7 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula

I or a salt thereof is a compound of Formula ID-8 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-9 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula ID-10 or a salt thereof.

In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-1 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-2 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-3 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-4 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-5 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-6 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-7 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-8 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-9 or a salt thereof. In one embodiment, the compound of Formula I or a salt thereof is a compound of Formula IE-10 or a salt thereof.

In one embodiment of a compound of Formula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, or IA-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each R^9 is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F); each of R^3 and R^4 is independently H, F, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In one further embodiment, each R^9 is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is H; R^3 is H; and R^4 is methyl. In one yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-1 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-2 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-3 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-4 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-5 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-6 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-7 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt

thereof is a compound of Formula IA-8 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-9 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IA-10 or a salt thereof.

In one embodiment of a compound of Formula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, or IB-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{10} and R^{10c} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F); each of R^3 and R^4 is independently H, F, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In one further embodiment, each of R^{10} and R^{10c} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is H; R^3 is H; and R^4 is methyl. In one yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-1 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-2 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-3 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-4 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-5 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-6 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-7 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-8 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-9 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IB-10 or a salt thereof.

In one embodiment of a compound of Formula IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 or IC-6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{10} and R^{10A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F); each of R^3 and R^4 is independently H, F, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2}

$_2$ alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In one further embodiment, each of R^{11} and R^{11A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is H; R^3 is H; and R^4 is methyl. In one yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IC-1 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IC-2 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IC-3 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IC-4 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IC-5 or a salt thereof.

In one embodiment of a compound of Formula ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, or ID-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{12} and R^{12A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F); each of R^3 and R^4 is independently H, F, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^4 is H. In one further embodiment, each of R^{12} and R^{12A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is H; R^3 is H; and R^4 is methyl. In one yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-1 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-2 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-3 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-4 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-5 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-6 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-7 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-8 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-9 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula ID-10 or a salt thereof.

In one embodiment of a compound of Formula IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, or IE-10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each of R^{13} and R^{13A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; each of R^1 and R^2 is independently H, methyl, or halogen (e.g., F); each of R^3 and R^4 is

independently H, I, Cl, CN, or methyl wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-4} alkoxy; T^1 is selected from the group consisting of halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; each of T^2 and T^3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, cyclopropyl, and halocyclopropyl; and T^1 is H. In one further embodiment, each of R^{3-5} and R^{3A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl and cyclopropyl; each of R^2 and $R^{2'}$ is H; R^3 is H; and R^1 is methyl. In one yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-1 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-2 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-3 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-4 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-5 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-6 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-7 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-8 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-9 or a salt thereof. In another yet further embodiment, the compound or a salt thereof is a compound of Formula IE-10 or a salt thereof.

In one embodiment, the invention also provides one or more of the compounds described in Examples 1-81 in the Examples section of the subject application, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or the *N*-oxides.

One embodiment of the prevent invention provides a compound selected from:

(-)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-{4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(+)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

6-{1-[(3-chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

5-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-{4-[(3-iodopyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

(-)-6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

5-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-(4-{[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

(+)-4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one;

6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one; and

1-cyclopropyl-6-(1-((3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylphenyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides compositions (e.g., pharmaceutical compositions) comprising a compound of Formula I (including a pharmaceutically acceptable salt thereof). Accordingly, in one embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising (a therapeutically effective amount of) a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and optionally comprising a pharmaceutically acceptable carrier. In one further embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising (a therapeutically effective amount of) a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), optionally comprising a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, at least one additional medicinal or pharmaceutical agent (such as an antipsychotic agent or anti-schizophrenia agent described below). In one embodiment, the additional medicinal or pharmaceutical agent is an anti-schizophrenia agent as described below.

The pharmaceutically acceptable carrier may comprise any conventional pharmaceutical carrier or excipient. Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents (such as hydrates and solvates). The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid, may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Non-limiting examples of materials, therefore, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the active compound therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulation, solution or suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms may be suitably buffered, if desired.

The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. One of ordinary skill in the art would appreciate that the composition may be formulated in sub-therapeutic dosage such that multiple doses are envisioned.

In one embodiment the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compounds of Formula I (including pharmaceutically acceptable salts thereof) are D1 modulators. In some embodiments, a compound of Formula I is a D1 agonist [i.e., binding (having affinity for) and activating D1 receptors]. In some embodiments, using dopamine as a reference full D1 agonist, a compound of Formula I is a superagonist (i.e., a compound that is capable of producing a greater maximal response than the endogenous D1 agonist, dopamine, for a D1 receptor, and thus exhibiting an efficacy of more than about 100%, for example 120%). In some embodiments, using dopamine as a reference full agonist, a compound of Formula I is a full D1 agonist (i.e., having an efficacy of about 100%, for example, 90%-100%, compared to that of dopamine). In some embodiments, using dopamine as a reference full D1 agonist, a

compound of Formula I is a partial agonist [i.e., a compound having only partial efficacy (i.e., less than 100%, for example 10%-80% or 50%-70%) at a D1 receptor relative to the full agonist, dopamine, although it binds and activates a D1 receptor]. A D1 agonist (including superagonist, full agonist, and partial agonist) can agonize or partially agonize an activity of D1. In some embodiments, the EC_{50} of a compound of Formula I with respect to D1 is less than about 10 μM, 5 μM, 2 μM, 1 μM, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2, or 1 nM.

The present invention further provides a method for modulating (such as agonizing or partially agonizing) an activity of D1 receptor (either *in vitro* or *in vivo*), comprising contacting (including incubating) the D1 receptor with a compound of Formula I (such as one selected from Examples 1-81), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for treating a D1-mediated (or D1-associated) disorder, comprising administering to a mammal (e.g., a human) in need thereof an amount of a compound of Formula I (including a pharmaceutically acceptable salt thereof) effective in modulating (e.g., agonizing or partially agonizing) D1.

The compounds of Formula I used for treatment of a D1-mediated disorder also include pharmaceutically acceptable salts of the compounds.

D1-mediated (or D1-associated) disorders include *neurological disorders* [such as Tourette's syndrome; tardive dyskinesia; Parkinson's disease (including e.g., cognitive impairment associated with PD); cognitive disorders (including amnesia, age-related cognitive decline, dementia [e.g., senile dementia, Alzheimer's-associated dementia, HIV-associated dementia, Huntington's-associated dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, frontotemporal dementia, drug-related dementia (for example, dementia associated with pharmacotherapy therapy such as D2 antagonist therapy)], delirium, and cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with AD or cognitive impairment associated with PD,), and mild cognitive impairment}; Huntington's choreal disease; and restless leg syndrome (RLS)]; *psychiatric disorders* [such as cognitive impairment (e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia or cognitive impairment associated with pharmacotherapy therapy (e.g., D2 antagonist therapy)); anxiety (including acute stress disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder, and obsessive-compulsive disorder); factitious disorder (including acute hallucinatory mania); impulse control disorders/impulsivity (including compulsive gambling and intermittent explosive disorder); mood disorders (including bipolar I disorder, bipolar II disorder, mania, mixed affective state, depression (e.g., age-related depression, major depression, chronic depression, seasonal depression, psychotic depression, postpartum depression, and treatment resistant depression (TRD)}; psychomotor disorders; psychotic disorders [including schizophrenia (including, for example, cognitive and negative symptoms in schizophrenia), schizoaffective disorder, schizophreniform, and delusional disorder]; substance abuse and drug dependence (including narcotic dependence, alcoholism, amphetamine dependence, cocaine addiction, nicotine

dependence, and drug withdrawal syndrome); drug abuse relapse, eating disorders (including anorexia, bulimia, binge eating disorder, overeating, hyperphagia, and pagophagia); autism spectrum disorder (e.g., autism); chronic apathy, anhedonia, chronic fatigue, seasonal affective disorder, and pediatric psychiatric disorders (including attention deficit disorder, attention deficit hyperactive disorder (ADHD), conduct disorder, and autism)], *endocrine disorders* (such as hyperprolactinemia), or other disorders including drowsiness, excessive daytime sleepiness, cachexia, inattention, sexual dysfunction (e.g., erectile dysfunction, post-SSRI sexual dysfunction), pain, migraine, systemic lupus erythematosus (SLE), hyperglycemia, atherosclerosis, dislipidemia, obesity, diabetes, sepsis, post-ischemic tubular necrosis, renal failure, hyponatremia, resistant edema, narcolepsy, cardiovascular disease (e.g., hypertension), congestive heart failure, postoperative ocular hypotonia, sleep disorders, and serotonin syndrome.

Another embodiment of the invention provides a method for treating *neurological disorders* [such as Tourette's syndrome; tardive dyskinesia; Parkinson's disease; cognitive disorders (including amnesia, senile dementia, HIV-associated dementia, Alzheimer's-associated dementia, Huntington's-associated dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, drug-related dementia (for example, cognitive impairment associated with D2 antagonist therapy), delirium, and mild cognitive impairment)); RLS; and Huntington's chorea/disease], *psychiatric disorders* [such as anxiety (including acute stress disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder); factitious disorder (including acute hallucinatory mania); impulse control disorders/impulsivity (including compulsive gambling and intermittent explosive disorder); mood disorders (including bipolar I disorder, bipolar II disorder, mania, mixed affective state, major depression, chronic depression, seasonal depression, psychotic depression, and postpartum depression); psychomotor disorders; psychotic disorders (including schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform, and delusional disorder); drug dependence (including narcotic dependence, alcoholism, amphetamine dependence, cocaine addiction, nicotine dependence, and drug withdrawal syndrome); eating disorders (including anorexia, bulimia, binge eating disorder, hyperphagia, and pagophagia); and pediatric psychiatric disorders (including attention deficit disorder, attention deficit/hyperactive disorder, conduct disorder, and autism)], or *endocrine disorders* (such as hyperprolactinemia) in a mammal, for example a human, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for treating a disorder in a mammal (e.g., a human), which method comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the disorder is selected from schizophrenia (e.g., cognitive and negative symptoms in schizophrenia), cognitive impairment [e.g., cognitive impairment associated with

schizophrenia, cognitive impairment associated with AD, cognitive impairment associated with PD, cognitive impairment associated with pharmacotherapy therapy (e.g., D2 antagonist therapy), and mild cognitive impairment], attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), impulsivity, compulsive gambling, an eating disorder (e.g., anorexia, bulimia, binge eating disorder, overeating, hyperphagia, and pagophagia), autism spectrum disorder, mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline, dementia (e.g., senile dementia, HIV-associated dementia, Alzheimer's dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, or frontotemporal dementia), restless leg syndrome (RLS), Parkinson's disease, Huntington's chorea, anxiety, depression (e.g., age-related depression), major depressive disorder (MDD), treatment resistant depression (TRD), bipolar disorder, chronic apathy, anhedonia, chronic fatigue, post-traumatic stress disorder, seasonal affective disorder, social anxiety disorder, post-partum depression, serotonin syndrome, substance abuse and drug dependence, drug abuse relapse, Tourette's syndrome, tardive dyskinesia, drowsiness, excessive daytime sleepiness, cachexia, inattention, sexual dysfunction (e.g., erectile dysfunction or post-SSRI sexual dysfunction), migraine, systemic lupus erythematosus (SLE), hyperglycemia, atherosclerosis, dislipidemia, obesity, diabetes, sepsis, post-ischemic tubular necrosis, renal failure, hyponatremia, resistant edema, narcolepsy, hypertension, congestive heart failure, postoperative ocular hypotonia, sleep disorders, and pain.

Another embodiment of the invention includes a method for treating schizophrenia (e.g., cognitive and negative symptoms in schizophrenia or cognitive impairment associated with schizophrenia) or psychosis in a mammal, for example a human, comprising administering to said mammal (e.g., a human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for treating schizophrenia (e.g., cognitive and negative symptoms in schizophrenia or cognitive impairment associated with schizophrenia) in a mammal, for example a human, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for the treatment of cognitive impairment [e.g., cognitive impairment associated with schizophrenia, cognitive impairment associated with AD, or cognitive impairment associated with PD] in a mammal, for example a human, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for treating AD (e.g., treating cognitive impairment associated with AD), PD (e.g., treating cognitive impairment associated with PD), RLS, depression, or MDD in a mammal, for example a human, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to that amount of the compound (including a pharmaceutically acceptable salt thereof) being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. In reference to the treatment of a D1 mediated disorder (e.g., schizophrenia), a therapeutically effective amount refers to that amount which has the effect of relieving to some extent (or, for example, eliminating) one or more symptoms associated with a D1-mediated disorder (e.g., schizophrenia, or cognitive and negative symptoms in schizophrenia, or cognitive impairment associated with schizophrenia).

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined herein. The term "treating" also includes adjuvant and neo-adjuvant treatment of a subject.

Administration of the compounds of Formula I may be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intranasal routes, inhaled routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

In one embodiment of the present invention, the compounds of Formula I may be administered/effected by oral routes.

Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum desired response. For example, a single bolus may be administered, several divided doses may be administered over time or the dose may be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. It may be advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form, as used herein, refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active compound calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier. The specifications for the dosage unit forms of the invention are dictated by a variety of factors such as the unique characteristics of the therapeutic agent and the particular therapeutic or prophylactic effect to be achieved. In one embodiment of the present invention, the compounds of Formula I may be used to treat humans.

It is to be noted that dosage values may vary with the type and severity of the condition to be alleviated, and may include single or multiple doses. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that dosage ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. For example,

doses may be adjusted based on pharmacokinetic or pharmacodynamic parameters, which may include clinical effects such as toxic effects and/or laboratory values. Thus, the present invention encompasses intra-patient dose-escalation as determined by the skilled artisan. Determining appropriate dosages and regimens for administration of the chemotherapeutic agent is well-known in the relevant art and would be understood to be encompassed by the skilled artisan once provided the teachings disclosed herein.

The amount of the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration, the disposition of the compound and the discretion of the prescribing physician. Generally, an effective dosage is in the range of about 0.0001 to about 50 mg per kg body weight per day, for example about 0.01 to about 10 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.007 mg to about 3500 mg/day, for example about 0.7 mg to about 700 mg/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

As used herein, the term "combination therapy" refers to the administration of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof together with an at least one additional pharmaceutical or medicinal agent (e.g., an anti-schizophrenia agent), either sequentially or simultaneously.

The present invention includes the use of a combination of a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and one or more additional pharmaceutically active agent(s). If a combination of active agents is administered, then they may be administered sequentially or simultaneously, in separate dosage forms or combined in a single dosage form. Accordingly, the present invention also includes pharmaceutical compositions comprising an amount of: (a) a first agent comprising a compound of Formula I (including an *N*-oxide thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the *N*-oxide); (b) a second pharmaceutically active agent; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Various pharmaceutically active agents may be selected for use in conjunction with the compounds of Formula I (including or pharmaceutically acceptable salts thereof), depending on the disease, disorder, or condition to be treated. Pharmaceutically active agents that may be used in combination with the compositions of the present invention include, without limitation:

(i) acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil hydrochloride (ARICEPT, MEMAC); or Adenosine A_{2A} receptor antagonists such as Preladenant (SCH 420814) or SCH 412348;

(ii) amyloid-ß (or fragments thereof), such as $Aß_{1-5}$ conjugated to pan HLA DR-binding epitope (PADRE) and ACC-001 (Elan/Wyeth);

(iii) antibodies to amyloid-ß (or fragments thereof), such as bapineuzumab (also known as AAB-001) and AAB-002 (Wyeth/Elan);

(iv) amyloid-lowering or -inhibiting agents (including those that reduce amyloid production, accumulation and fibrillization) such as colostrinin and bisnorcymserine (also known as BNC);

(v) alpha-adrenergic receptor agonists such as clonidine (CATAPRES);

(vi) beta-adrenergic receptor blocking agents (beta blockers) such as carteolol;

(vii) anticholinergics such as amitriptyline (ELAVIL, ENDEP);

(viii) anticonvulsants such as carbamazepine (TEGRETOL, CARBATROL);

(ix) antipsychotics, such as lurasidone (also known as SM-13496; Dainippon Sumitomo);

(x) calcium channel blockers such as nivadipine (ESCOR, NIVADIL);

(xi) catechol *O*-methyl transferase (COMT) inhibitors such as tolcapone (TASMAR);

(xii) central nervous system stimulants such as caffeine;

(xiii) corticosteroids such as prednisone (STERAPRED, DELTASONE);

(xiv) dopamine receptor agonists such as apomorphine (APOKYN);

(xv) dopamine receptor antagonists such as tetrabenazine (NITOMAN, XENAZINE, dopamine D2 antagonist such as Quetiapine);

(xvi) dopamine reuptake inhibitors such as nomifensine maleate (MERITAL);

(xvii) gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor agonists such as baclofen (LIORESAL, KEMSTRO);

(xviii) histamine 3 (H_3) antagonists such as ciproxifan;

(xix) immunomodulators such as glatiramer acetate (also known as copolymer-1; COPAXONE);

(xx) immunosuppressants such as methotrexate (TREXALL, RHEUMATREX);

(xxi) interferons, including interferon beta 1a (AVONEX, REBIF) and interferon beta-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) levodopa (or its methyl or ethyl ester), alone or in combination with a DOPA decarboxylase inhibitor (e.g., carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA));

(xxiii) *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists such as memantine (NAMENDA, AXURA, EBIXA);

(xxiv) monoamine oxidase (MAO) inhibitors such as selegiline (EMSAM);

(xxv) muscarinic receptor (particularly M1 subtype) agonists such as bethanechol chloride (DUVOID, URECHOLINE);

(xxvi) neuroprotective drugs such as 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-one oxime;

(xxvii) nicotinic receptor agonists such as epibatidine;

(xxviii) norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibitors such as atomoxetine (STRATTERA);

(xxix) phosphodiesterase (PDE) inhibitors, for example PDE9 inhibitors such as BAY 73-6691 (Bayer AG) and PDE 10 (e.g. PDE10A) inhibitors such as papaverine;

(xxx) other PDE inhibitors including (a) PDE1 inhibitors (e.g., vinpocetine), (b) PDE2 inhibitors (e.g., erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA)), (c) PDE4 inhibitors (e.g., rolipram), and (d) PDE5 inhibitors (e.g., sildenafil (VIAGRA, REVATIO));

(xxxi) quinolines such as quinine (including its hydrochloride, dihydrochloride, sulfate, bisulfate and gluconate salts);

(xxxii) β-secretase inhibitors such as WY-25105;

(xxxii') γ-secretase inhibitors such as LY-411575 (Lilly);

(xxxiv) serotonin (5-hydroxytryptamine) 1A (5-HT_{1A}) receptor antagonists such as spiperone;

(xxxv) serotonin (5-hydroxytryptamine) 4 (5-HT_4) receptor agonists such as PRX-03140 (Epix);

(xxxv') serotonin (5-hydroxytryptamine) 6 (5-HT_6) receptor antagonists such as mianserin (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL);

(xxxvi) serotonin (5-HT) reuptake inhibitors such as alaproclate, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL);

(xxxvii) trophic factors, such as nerve growth factor (NGF), basic fibroblast growth factor (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrophin-3 (NT-3), cardiotrophin-1, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neublastin, meteorin, and glial-derived neurotrophic factor (GDNF), and agents that stimulate production of trophic factors, such as propentofylline;

and the like.

The compound of Formula I (including a pharmaceutically acceptable salt thereof) is optionally used in combination with another active agent. Such an active agent may be, for example, an atypical antipsychotic or an anti Parkinson's disease agent or an anti Alzheimer's agent. Accordingly, another embodiment of the invention provides methods of treating a D1-mediated disorder (e.g., a neurological and psychiatric disorder associated with D1), comprising administering to a mammal an effective amount of a compound of Formula I (including an *N*-oxide thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the *N*-oxide) and further comprising administering another active agent.

As used herein, the term "another active agent" refers to any therapeutic agent, other than the compound of Formula I (including or a pharmaceutically acceptable salt thereof) that is useful for the treatment of a subject disorder. Examples of additional therapeutic agents include antidepressants, antipsychotics (such as anti-schizophrenia), anti-pain, anti-Parkinson's disease agents, anti-LID (levodopa-induced dyskinesia), anti-Alzheimer's and anti-anxiety agents. Examples of particular classes of antidepressants that can be used in combination with the compounds of the invention include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), NK-1 receptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor

antagonists, and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Examples of suitable tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiepin, butriptyline, iprindole, lofepramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine and maprotiline. Examples of suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. Examples of monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, and tranylcypromine. Examples of suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide. Examples of suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine. Examples of suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine. Examples of anti-Alzheimer's agents include Dimebon, NMDA receptor antagonists such as memantine; and cholinesterase inhibitors such as donepezil and galantamine. Examples of suitable classes of anti-anxiety agents that can be used in combination with the compounds of the invention include benzodiazepines and serotonin 1A (5-HT1A) agonists or antagonists, especially 5-HT1A partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam. Suitable 5-HT1A receptor agonists or antagonists include buspirone, flesinoxan, gepirone, and ipsapirone. Suitable atypical antipsychotics include paliperidone, bifeprunox, ziprasidone, risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine. Suitable nicotine acetylcholine agonists include ispronicline, varenicline and MEM 3454. Anti-pain agents include pregabalin, gabapentin, clonidine, neostigmine, baclofen, midazolam, ketamine and ziconotide. Examples of suitable anti Parkinson's disease agents include L DOPA (or its methyl or ethyl ester), a DOPA decarboxylase inhibitor (e.g., carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), an Adenosine A_{2A} receptor antagonist [e.g., Preladenant (SCH 420814) or SCH 412348], benserazide (MADOPAR), α-methyldopa, monofluoromethyldopa, difluoromethyldopa, brocresine, or *m*-hydroxybenzylhydrazine), a dopamine agonist [such as apomorphine (APOKYN), bromocriptine (PARLODEL), cabergoline (DOSTINEX), dihydrexidine, dihydroergocryptine, fenoldopam (CORLOPAM), lisuride (DOPERGIN), pergolide (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexole (MIRAPEX), quinpirole, ropinirole (REQUIP), rotigotine (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), and sarizotan], a monoamine oxidase (MAO) inhibitor [such as selegiline (EMSAM), selegiline hydrochloride (L-deprenyl, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimethylselegilene, brofaromine, phenelzine (NARDIL), tranylcypromine (PARNATE), moclobemide (AURORIX, MANERIX), befloxatone, safinamide, isocarboxazid (MARPLAN), nialamide (NIAMID), rasagiline (AZILECT), iproniazide (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozide, toloxatone (HUMORYL, PERENUM), bifemelane, desoxypeganine, harmine (also known as telepathine or banasterine), harmaline, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), and pargyline (EUDATIN, SUPIRDYL)], a catechol *O*-

methyltransferase (COMT) inhibitor [such as tolcapone (TASMAR), entacapone (COMTAN), and tropolone], an *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist [such as amantadine (SYMMETREL)], anticholinergics [such as amitriptyline (ELAVIL, ENDEP), butriptyline, benztropine mesylate (COGENTIN), trihexyphenidyl (ARTANE), diphenhydramine (BENADRYL), orphenadrine (NORFLEX), hyoscyamine, atropine (ATROPEN), scopolamine (TRANSDERM-SCOP), scopolamine methylbromide (PARMINE), dicycloverine (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodine (DETROL), oxybutynin (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), penthienate bromide, propantheline (PRO-BANTHINE), cyclizine, imipramine hydrochloride (TOFRANIL), imipramine maleate (SURMONTIL), lofepramine, desipramine (NORPRAMIN), doxepin (SINEQUAN, ZONALON), trimipramine (SURMONTIL), and glycopyrrolate (ROBINUL)], or a combination thereof. Examples of anti-schizophrenia agents include ziprasidone, risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, asenapine, blonanserin, or iloperidone.

As noted above, the compounds of Formula I (including pharmaceutically acceptable salts thereof) may be used in combination with one or more additional anti-schizophrenia agents which are described herein. When a combination therapy is used, the one or more additional anti-schizophrenia agents may be administered sequentially or simultaneously with the compound of the invention. In one embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to a mammal (e.g., a human) prior to administration of the compound of the invention. In another embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to the mammal after administration of the compound of the invention. In another embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to the mammal (e.g., a human) simultaneously with the administration of the compound of the invention (or an *N*-oxide thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing).

The invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia in a mammal, including a human, which comprises an amount of a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), as defined above (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (for example one to three) anti-schizophrenia agents such as ziprasidone, risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, asenapine, blonanserin, or iloperidone, wherein the amounts of the active agent and the combination when taken as a whole are therapeutically effective for treating schizophrenia.

The invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment of Parkinson's disease in a mammal (including cognition impairment associated with PD), including a human, which comprises an amount of a compound of Formula I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), as defined above (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (for example one to three) anti-Parkinson's disease agents such as L-DOPA,

wherein the amounts of the active agent and the combination when taken as a whole are therapeutically effective for treating Parkinson's disease.

It will be understood that the compounds of Formula I depicted above are not limited to a particular stereoisomer (e.g. enantiomer or atropisomer) shown, but also include all stereoisomers and mixtures thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds of the invention, including salts thereof, can be prepared using known organic synthesis techniques and can be synthesized according to any of numerous possible synthetic routes.

The reactions for preparing compounds of the invention can be carried out in suitable solvents, which can be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable solvents can be substantially non-reactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or products at the temperatures at which the reactions are carried out, e.g., temperatures that can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected by the skilled artisan.

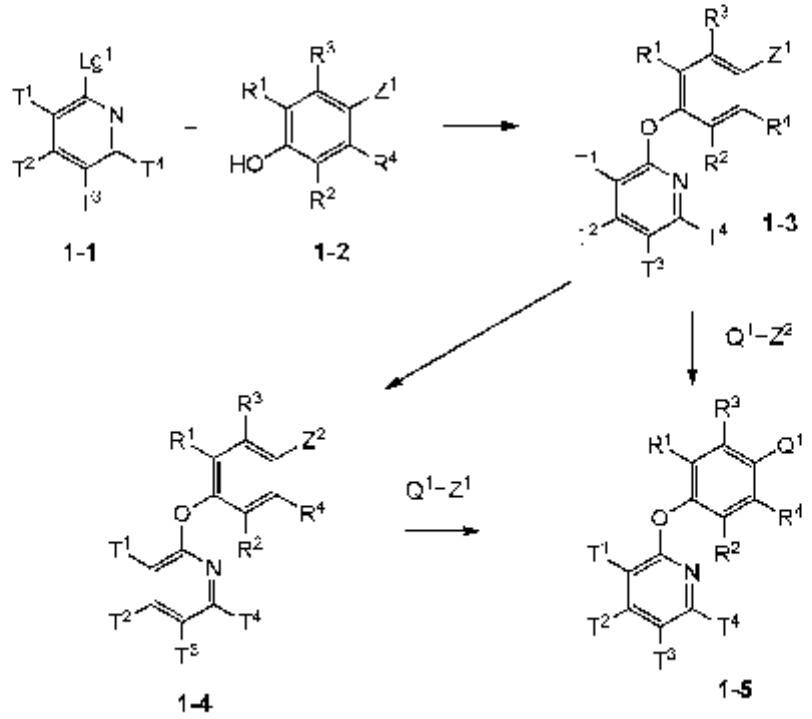
Preparation of compounds of the invention can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection, and the selection of appropriate protecting groups, can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety.

Reactions can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^{1}H or ^{13}C), infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), mass spectrometry, or by chromatographic methods such as high-performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography (TLC).

Compounds of Formula I and intermediates thereof may be prepared according to the following reaction schemes and accompanying discussion. Unless otherwise indicated, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10B}, R^{11}, R^{11A}, T^1, T^2, T^3, T^4, Q, and X^1, and structural Formula I in the reaction schemes and discussion that follow are as defined above. In general, the compounds of this invention may be made by processes which include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description provided herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of this invention and intermediates thereof are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described in the experimental section. The schemes and

examples provided herein (including the corresponding description) are for illustration only, and not intended to limit the scope of the present invention.

Scheme 1

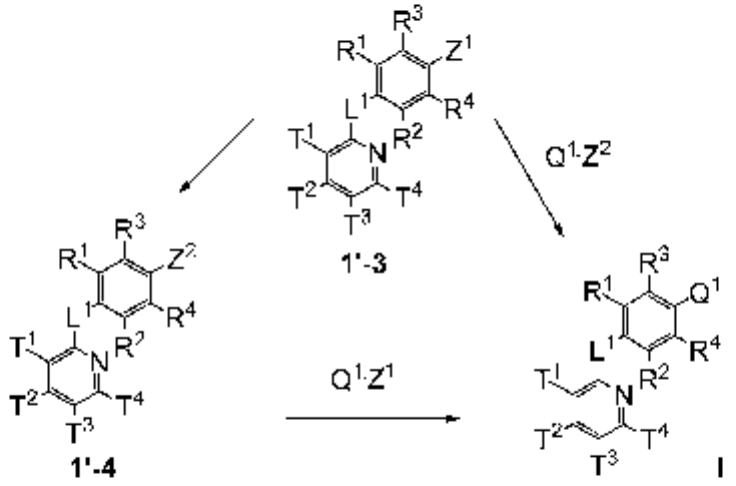


Scheme 1 refers to preparation of compounds of Formula **1-5** (i.e., compounds of Formula **I** wherein L^1 is O). Referring to Scheme 1, compounds of Formula **1-1** [where Lg^1 is a suitable leaving group such as halo (e.g., F, Cl or Br)] and **1-2** [wherein Z^1 can be, e.g., halogen (e.g., Br or I) or trifluoromethanesulfonate (triflate)] are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **1-3** can be prepared by coupling a compound of Formula **1-1** with a compound of Formula **1-2** under suitable conditions. The coupling can be accomplished, for example, by heating a mixture of a compound of Formula **1-1** with a compound of Formula **1-2** in the presence of a base, such as Cs_2CO_3, in an appropriate solvent, such as dimethyl sulfoxide (DMSO). Alternatively, a metal-catalyzed (such as using a palladium or copper catalyst) coupling may be employed to accomplish the aforesaid coupling. In this variant of the coupling, a mixture of a compound of Formula **1-1** and a compound of Formula **1-2** can be heated in the presence of a base (such as Cs_2CO_3), a metal catalyst [such as a palladium catalyst, e.g., $Pd(OAc)_2$], and a ligand [such as 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane) (BINAP)] in an appropriate solvent, such as 1,4-dioxane. A compound of Formula **1-3** can subsequently be reacted with a compound of Formula Q^1-Z^2 [wherein Z^2 can be Br; $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ wherein each R is independently H or C_{1-6} alkyl, or wherein the two (OR) groups, together with the B atom to which they are attached, form a 5- to 10-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl; a trialkyltin

moiety; or the like] by a metal-catalyzed (such as using a palladium catalyst) coupling reaction to obtain a compound of Formula I. Compounds of Formula Q^1-Z^2 are commercially available or can be made by methods described herein or by methods analogous to those described in the chemical art. Alternatively, a compound of Formula **1-3** can be converted to a compound of Formula **1-4** (wherein Z^2 is defined as above). For example, a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is halogen such as Br or I) can be converted to a compound of Formula **1-4** [wherein Z^2 is $B(OH)_2$; $B(OR)_2$ wherein each R is independently H or C_{1-6} alkyl, or wherein the two (OR) groups, together with the B atom to which they are attached, form a 5- to 10-membered heterocycloalkyl or heteroaryl optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl] by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. In this example, this reaction can be accomplished, for example, by reacting a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is halogen such as Br) with 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane, a suitable base (such as potassium acetate), and a palladium catalyst [such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)] in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. In another example, a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is halogen such as Br) can be converted to a compound of Formula **1-4** (wherein Z^2 is a trialkyltin moiety) by alternate methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. In this example, this reaction can be accomplished, for example, by reacting a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is halogen such as Br) with a hexaalkyldistannane (such as hexamethyldistannane) in the presence of a palladium catalyst [such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)] in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. A compound of Formula **1-4** can then be reacted with a compound of Formula Q^1-Z^1 (wherein Z^1 is defined as above) by a metal-catalyzed (such as using a palladium catalyst) coupling reaction to obtain a compound of Formula I. Compounds of Formula Q^1-Z^1 are commercially available or can be made by methods described herein or by methods analogous to those described in the chemical art. The type of reaction employed depends on the selection of Z^1 and Z^2. For example, when Z^1 is halogen or triflate and the Q^1-Z^2 reagent is a boronic acid or boronic ester, a Suzuki reaction may be used [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*, 147-168; N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995,** *95*, 2457-2483; A. F. Littke et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028]. In some specific embodiments, an aromatic iodide, bromide, or triflate of Formula **1-3** is combined with an aryl or heteroaryl boronic acid or boronic ester of Formula Q^1-Z^2 and a suitable base, such as potassium phosphate, in a suitable organic solvent such as tetrahydrofuran (THF). A palladium catalyst is added, such as S-Phos precatalyst [also known as chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethylphenyl)]palladium(II) – *tert*-butyl methyl ether adduct], and the reaction mixture is heated. Alternatively, when Z^1 is halogen or triflate and Z^2 is trialkyltin, a Stille coupling may be employed [V. Farina et al., *Organic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]. More specifically, a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is Br, I, or triflate) may be combined with a compound of Formula

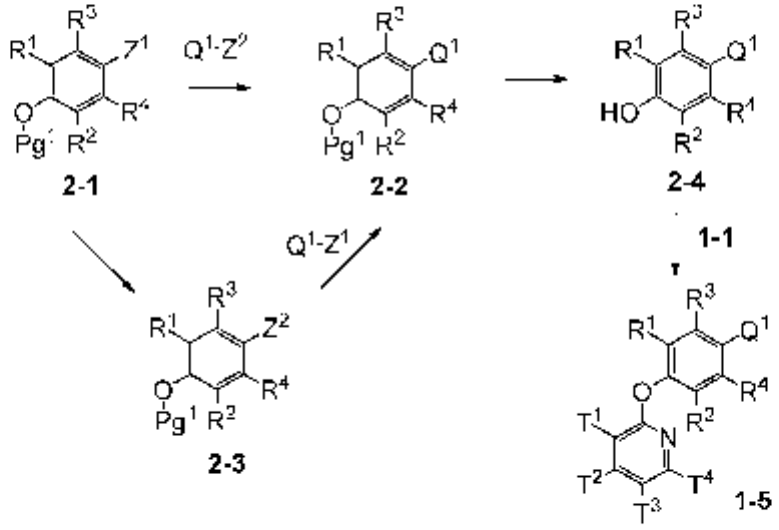
Q^1-Z^2 (wherein the Q^1-Z^2 compound is a Q^1-stannane compound) in the presence of a palladium catalyst, such as dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), in a suitable organic solvent such as toluene, and the reaction may be heated. Where Z^1 is Br, I, or triflate and Z^2 is Br or I, a Negishi coupling may be used [E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648]. More specifically, a compound of Formula **1-3** (wherein Z^1 is Br, I, or triflate) may be transmetallated by treatment with 1 to 1.1 equivalents of an alkyllithium reagent followed by a solution of 1.2 to 1.4 equivalents of zinc chloride in an appropriate solvent such as THF at a temperature ranging from –80 °C to –65 °C. After warming to a temperature between 10 °C and 30 °C, the reaction mixture may be treated with a compound of Formula Q^1-Z^2 (wherein Z^2 is Br or I), and heated at 50 °C to 70 °C with addition of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). The reaction may be carried out for times ranging from 1 to 24 hours to yield the compound of Formula **1-5**.

Scheme **1'**



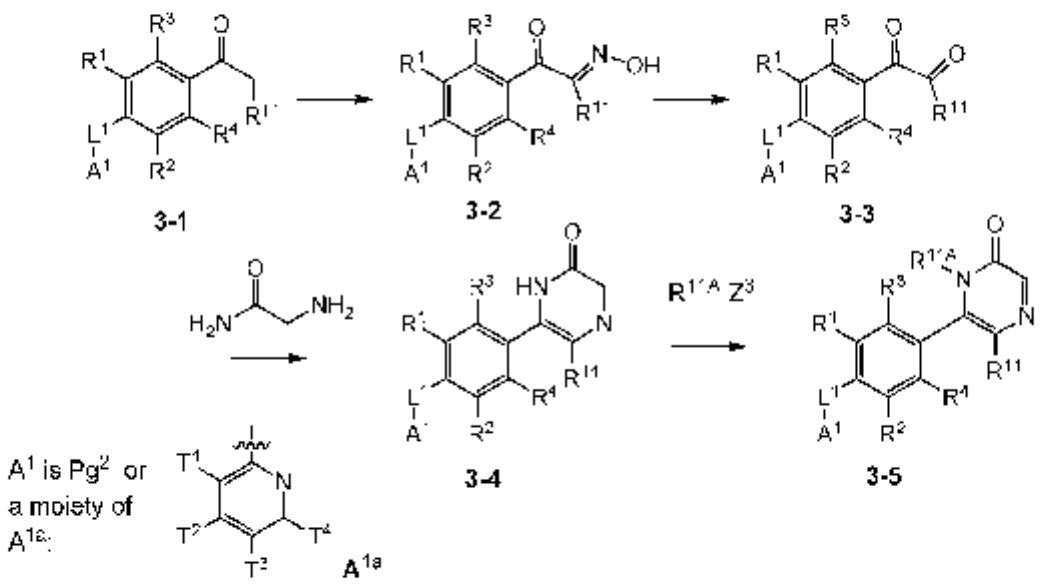
Similar to the chemical transformations described in Scheme 1, compounds of Formula **I** can be prepared starting from compounds of Formula **1'-3** according to Scheme **1'**

Scheme 2



Scheme 2 also refers to preparation of compounds of Formula 1-**5**. Referring to Scheme 2, compounds of Formula **1-5** may be prepared utilizing analogous chemical transformations to those described in Scheme **1**, but with a different ordering of steps. Compounds of Formula 2-1 [wherein Pg^1 is a suitable protecting group such as methyl, benzyl, tetrahydropyranyl (THP), or *tert*-butyldimethyl (TBS)] are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **2-1** can be converted to a compound of Formula **2-2** either directly or after conversion to a compound of Formula **2-3** using methods analogous to those described in Scheme 1. A compound of Formula **2-2** may then be deprotected, using appropriate conditions depending on the selection of the Pg^1 group, to obtain a compound of Formula **2-4**, which in turn can be coupled with a compound of Formula **1-1** in Scheme 1 to afford a compound of Formula **1-5**. The coupling conditions employed may be analogous to those described for the preparation of a compound of Formula **1-3** in Scheme 1.

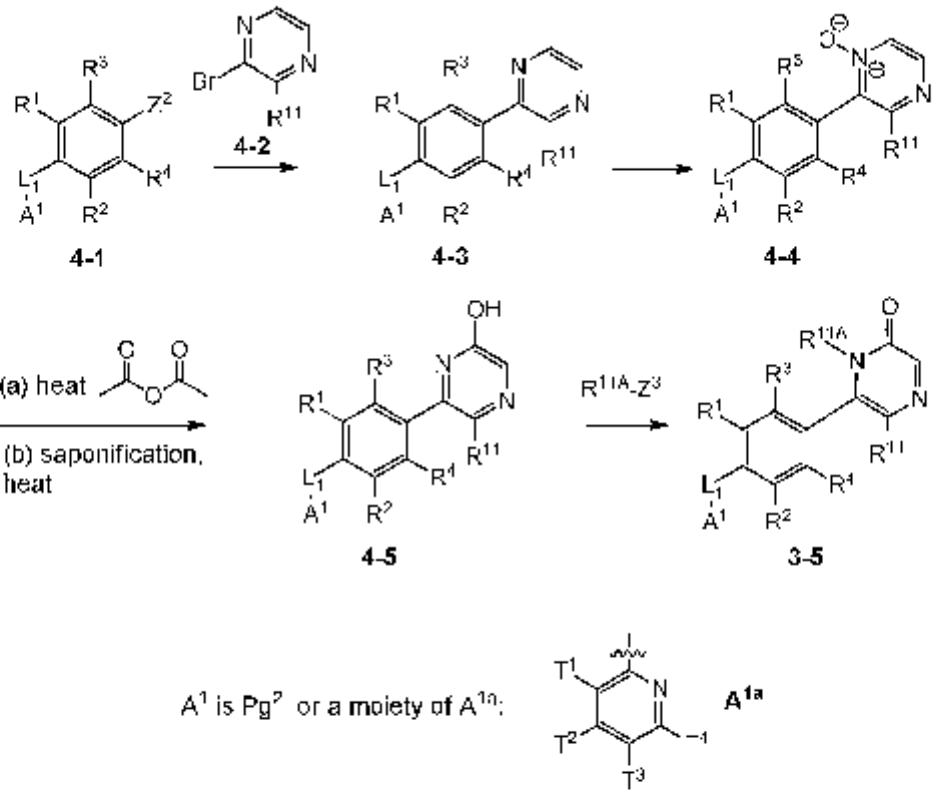
Scheme 3



Scheme 3 refers to a preparation of a compound of Formula **3-5** wherein A^1 is a moiety of Formula A^{1a} or a suitable protecting group Pg^2 (e.g., methyl, benzyl, TIIP, or TBS). Referring to Scheme 3, compounds of Formula **3-1** are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **3-2** can be prepared by reacting an arylketone of Formula **3-1** with an alkyl nitrite (e.g., isoamyl nitrite) in the presence of an acid (such as hydrochloric acid). The resulting oxime of Formula **3-2** can be converted to the diketone of Formula **3-3** upon treatment with formaldehyde (or its equivalent such as metaformaldehyde or polyformaldehyde) in the presence of an acid (such as an aqueous hydrochloric acid solution). Diketones of Formula **3-3** can be reacted with glycinamide or a salt thereof (such as an acetic acid salt) in the presence of a base such as sodium hydroxide to obtain pyrazirones of Formula 3-4. Alkylation of the

pyrazinone nitrogen to obtain a compound of Formula **3-5** can be achieved by treatment of a compound of Formula **3-4** with a base [such as lithium diisopropyl amide (LDA), lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS), and the like] and a compound of the formula R^{11A}-Z^3 [wherein Z^3 is an acceptable leaving group such as Cl, Br, I, methanesulfonate (mesylate), and the like and wherein R^{11A} is for example C_{1-2} alkyl (e.g., methyl)]. Suitable reaction solvents typically can be selected from polar aprotic solvents such as *N,N*-dimethylformamide (DMF), 1,4-dioxane, or THF.

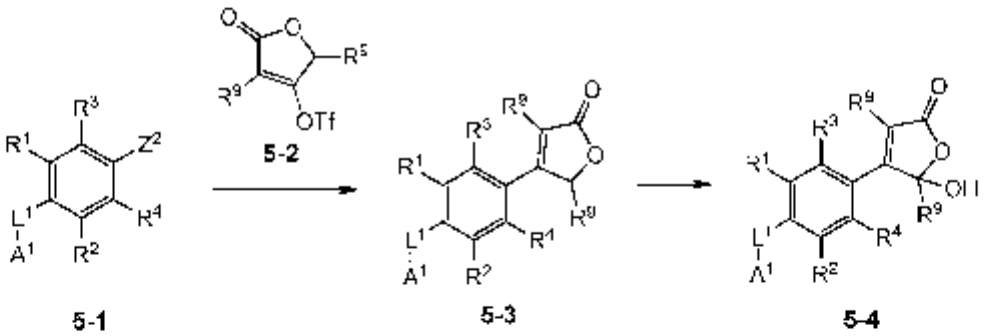
Scheme 4

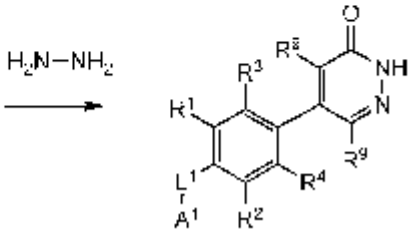


Alternatively, a compound of Formula **3-5** may be prepared as in Scheme 4 wherein L^1 is O, NH, N(C_{1-4} alkyl) and N(C_{3-6} cycloalkyl). Referring to Scheme 4, compounds of Formula **4-1** and **4-2** are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **4-3** can be prepared by coupling a compound of Formula **4-1** with a compound of Formula **4-2.** The aforesaid coupling may be accomplished by reacting a compound of Formula **4-1** with a compound of Formula **4-2** in the presence of a suitable base (such as potassium carbonate), a suitable catalyst [such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)], and a suitable solvent (such as ethanol). A compound of Formula **4-3** can be reacted with maleic anhydride and hydrogen peroxide in a solvent (such as dichloromethane) to provide a compound of Formula **4-4**, which may contain a mixture of *N*-oxide regioisomers. A compound of Formula **4-5** can be prepared from a compound of Formula **4-4** by heating with acetic anhydride; the initial product can be saponified using a base (such as NaOH) in a suitable polar solvent (such as water or methanol). A compound of Formula **3-5** can

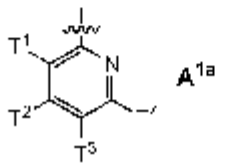
be prepared from a compound of Formula **4-5** by reaction with a suitable base (such as LDA, LHMDS and the like), lithium bromide, and a compound of the formula R^{11A}-Z^3 (wherein Z^3 is an acceptable leaving group such as Cl, Br, I, mesylate, and the like). Suitable reaction solvents typically can be selected from polar aprotic solvents (such as DMF, 1,4-dioxane, or THF).

Scheme 5



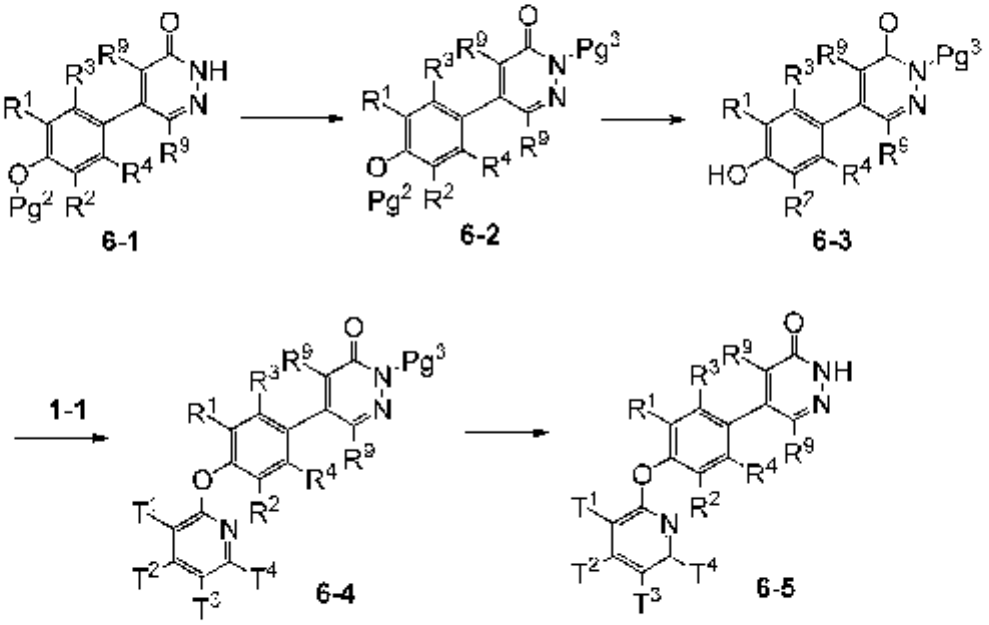


A^1 is Pg^2 or a moiety of A^{1a}:



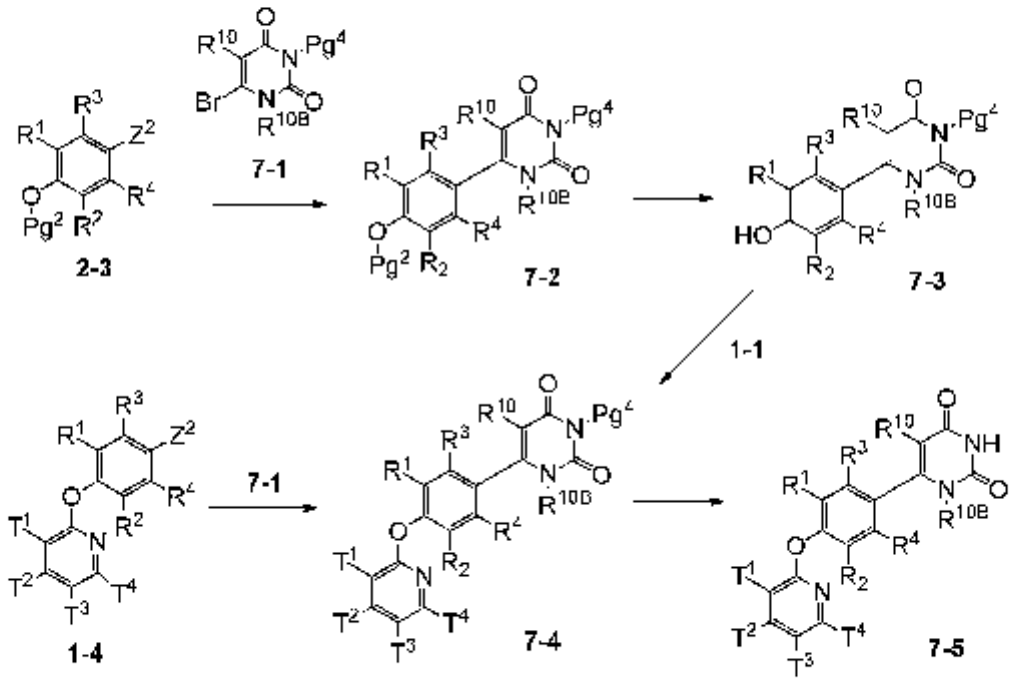
Scheme 5 refers to a preparation of a compound of Formula **5-5** wherein L^1 is O, NH, N(C_{1-4} alkyl) and N(C_{3-6} cycloalkyl) and A^1 is a moiety of Formula A^{1a} or a Pg^2 (such as a benzyl group). Referring to Scheme 5, compounds of Formula **5-1** and **5-2** are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **5-3** can be prepared by coupling a compound of Formula **5-1** with an enol trifluoromethanesulfonate of Formula **5-2**. The aforesaid coupling may be accomplished by reacting a compound of Formula **5-1** with a trifluoromethanesulfonate of Formula **5-2** in the presence of a suitable base (such as potassium carbonate or sodium carbonate), a suitable catalyst [such as palladium(II) acetate], optionally a suitable ligand (such as tricyclohexylphosphine), and optionally a suitable phase-transfer catalyst such as tetrabutylammonium chloride. Suitable reaction solvents typically can be selected from polar aprotic solvents such as 1,4-dioxane or THF. A compound of Formula **5-3** can be reacted with 1 to 5 equivalents of a suitable base [such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)] under an oxygen atmosphere to obtain a compound of Formula **5-4**. Suitable reaction solvents typically can be selected from polar aprotic solvents such as DMF, 1,4-dioxane, or THF. A compound of Formula **5-5** can be obtained by reacting a compound of Formula **5-4** with hydrazine in a suitable solvent such as 1-butanol.

Scheme 6



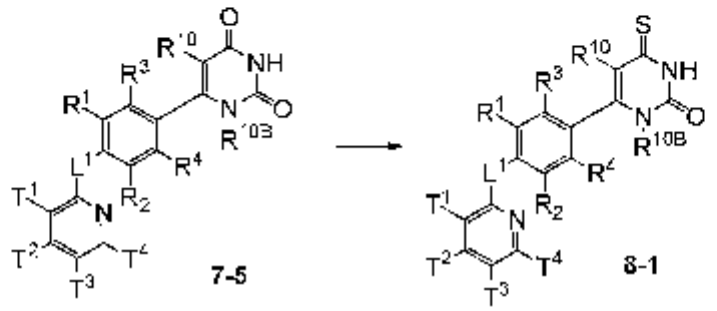
Scheme 6 refers to a preparation of a compound of Formula **6-5**. Referring to Scheme 6, a compound of Formula **6-1** can be prepared as described in Scheme 5, wherein Pg^2 is a suitable protecting group (such as benzyl). A compound of Formula **6-1** can be converted to a suitably protected compound of Formula **6-2** using methods described herein or other methods well known to those skilled in the art, wherein Pg^3 is a suitable protecting group (such as THP) that can be removed under orthogonal reaction conditions to Pg^2. A compound of Formula **6-3** can be prepared by selective removal of Pg^2 under suitable deprotection conditions depending on the selection of Pg^2. For example, when Pg^2 is a benzyl group, it can be removed by treatment with palladium (10% on carbon) under hydrogenation condition in a suitable solvent, such as methanol and ethyl acetate. Using the aforementioned reaction conditions described in Scheme 1, a compound of Formula **6-3** can be coupled with a reagent of Formula **1-1** to yield a compound of Formula **6-4**. A compound of Formula **6-5** can be obtained by removing Pg^3 under suitable deprotection conditions depending on the selection of Pg^3. For example, when Pg^3 is THP, it can be removed under acidic conditions, such as hydrogen chloride in a suitable solvent, such as dichloromethane.

Scheme 7



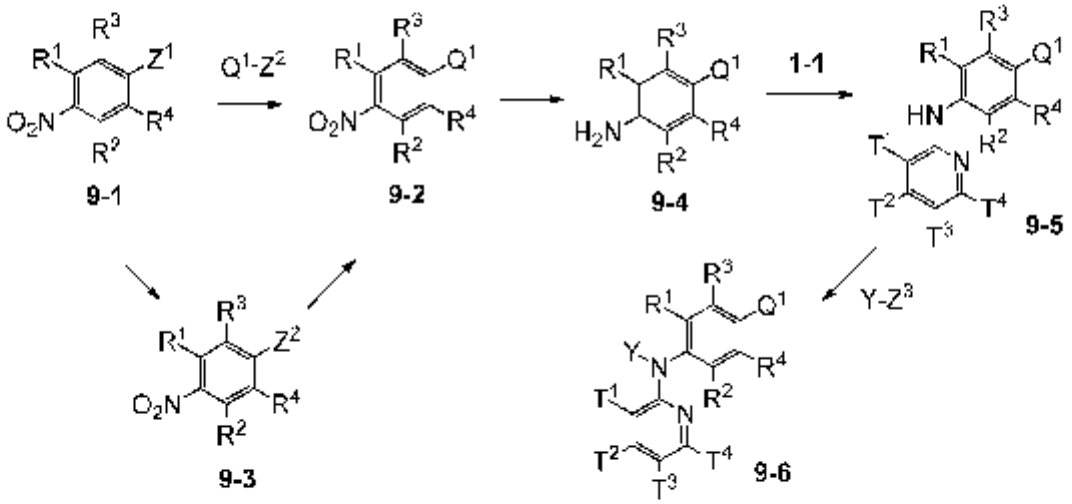
Scheme 7 refers to a preparation of a compound of Formula **7-5** wherein R^{10} is, for example, C_{1-3}alkyl (e.g., methyl); R^{10B} is, for example, H or C_{1-3}alkyl (e.g., methyl); and Pg^4 is a suitable protecting group [e.g., 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM), *tert*-butoxycarbonyl (Boc), or benzyloxymethyl acetal (BOM)]. Referring to Scheme 7, compounds of Formula **2-3** and **7-1** are commercially available or can be prepared by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **7-2** can be prepared by coupling a compound of Formula **2-3** with a compound of Formula **7-1**, in the presence of a suitable base (such as potassium carbonate) and a suitable catalyst [such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)]. A compound of Formula **7-3** can be prepared by selective removal of Pg^2 under suitable de-protection conditions depending on the selection of Pg^2. For example, when Pg^2 is a benzyl group, it can be removed by treatment with palladium (10% on carbon) under hydrogenation condition in a suitable solvent, such as methanol and ethyl acetate. Using the aforementioned reaction conditions described in Scheme 1, a compound of Formula **7-3** can be coupled with a reagent of Formula **1-1** to yield a compound of Formula **7-4**. Alternatively, a compound of Formula 7-4 can be prepared from intermediate **1-4**, following the coupling conditions described in Scheme **1**. A compound of Formula **7-5** can then be obtained from a compound of Formula **7-4** by removing Pg^4 under suitable deprotection conditions that are known to those skilled in the art.

Scheme 8



Scheme 8 refers to a preparation of a compound of Formula **8-1** [wherein R^{10} is, for example, C_{1-3} alkyl (e.g., methyl); R^{10B} is, for example, H or C_{1-3} alkyl (e.g., methyl)]. Referring to Scheme 8, compounds of Formula **8-1** can be prepared by treating a compound of Formula **7-5** with a suitable thionation reagent, such as Lawesson's reagent [2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-dithione] or phosphorus pentasulfide, in a suitable solvent such as toluene.

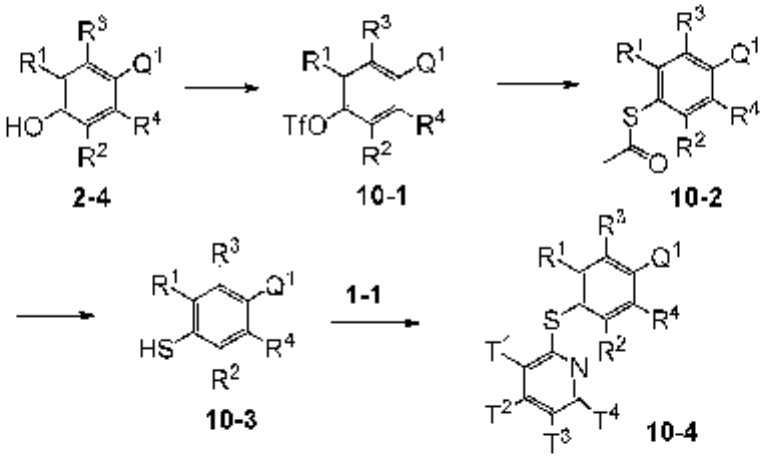
Scheme 9



Scheme 9 refers to preparation of compounds of Formula **9-5** and **9-6**. Referring to Scheme 9, compounds of Formula **9-1** are commercially available or can be made by methods described herein or other methods well known to those skilled in the art. A compound of Formula **9-1** can be converted to a compound of Formula **9-2** either directly or after conversion to a compound of Formula **9-3** using methods analogous to those described in Scheme 1. The nitro group of a compound of Formula **9-2** can then be converted to an amine via hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, such as palladium (10% on carbon), to yield a compound of Formula **9-4**. A compound of Formula **9-4** can then be coupled with a compound of Formula **1-1** in Scheme 1 to afford a compound of Formula **9-5**. The coupling conditions employed may be analogous to those described for the preparation of a compound of Formula **1-3** in Scheme 1. A compound of Formula 9-6 can be prepared via *N*-alkylation of a compound of formula 9-5

using a reagent of Y-Z^3, wherein Y is C_{1-4}alkyl, or C_{3-6}cycloalkyl, and Z^3 is an acceptable leaving group such as Cl, Br, I, mesylate, and the like.

Scheme 10



Scheme 10 refers to preparation of compounds of Formula **10-4**. Referring to Scheme 10, a compound of Formula **10-1** can be prepared via trifluoromethanesulfonic anhydride in the presence of a suitable base such as triethylamine. A compound of Formula **10-1** can be converted to a compound of Formula **10-2** by coupling with potassium thioacetate, in the presence of a suitable metal catalyst, such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), and a suitable ligand, such as (*R*)-(-)-1-[(*S*$_P$)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyldi-*tert*-butylphosphine, in a suitable solvent, such as toluene. A compound of Formula **10-2** can then be hydrolyzed to obtain a compound of Formula **10-3**, which in turn can be coupled with a compound of Formula **1-1** in Scheme 1 to afford a compound of Formula **10-4**. The coupling conditions employed may be analogous to those described for the preparation of a compound of Formula **1-3** in Scheme 1. A compound of Formula **10-4** may then be deprotected, using appropriate conditions depending on the selection of the Pg^1 group, to obtain a compound of Formula I.

Additional starting materials and intermediates useful for making the compounds of the present invention can be obtained from chemical vendors such as Sigma-Aldrich or can be made according to methods described in the chemical art.

Those skilled in the art can recognize that in all of the Schemes described herein, if there are functional (reactive) groups present on a part of the compound structure such as a substituent group, for example R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10b}, R^{11}, R^{11A}, T^1, T^2, T^3, T^4, Q^1, and X^1 etc., further modification can be made if appropriate and/or desired, using methods well known to those skilled in the art. For example, a -CN group can be hydrolyzed to afford an amide group; a carboxylic acid can be converted to an amide; a carboxylic acid can be converted to an ester, which in turn can be reduced to an alcohol, which in turn can be further modified. For another example, an OH group can be converted into a better leaving group such as a methanesulfonate, which in turn is suitable for nucleophilic substitution, such as by a

cyanide ion (CN^-). For another example, an -S- can be oxidized to -S(=O)- and/or -S(=O)$_2$-. For yet another example, an unsaturated bond such as C–C or C≡C can be reduced to a saturated bond by hydrogenation. In some embodiments, a primary amine or a secondary amine moiety (present on a substituent group such as R^2, R^4, R^9, R^{10}, etc.) can be converted to an amide, sulfonamide, urea, or thiourea moiety by reacting it with an appropriate reagent such as an acid chloride, a sulfonyl chloride, an isocyanate, or a thioisocyanate compound. One skilled in the art will recognize further such modifications. Thus, a compound of Formula I having a substituent that contains a functional group can be converted to another compound of Formula I having a different substituent group.

Similarly, those skilled in the art can also recognize that in all of the schemes described herein, if there are functional (reactive) groups present on a substituent group such as R^2, R^4, R^9, R^{10}, etc., these functional groups can be protected/deprotected in the course of the synthetic scheme described here, if appropriate and/or desired. For example, an OH group can be protected by a benzyl, methyl, or acetyl group, which can be deprotected and converted back to the OH group in a later stage of the synthetic process. For another example, an NH_2 group can be protected by a benzyloxycarbonyl (Cbz) or Boc group; conversion back to the NH_2 group can be carried out at a later stage of the synthetic process via deprotection.

As used herein, the term "reacting" (or "reaction" or "reacted") refers to the bringing together of designated chemical reactants such that a chemical transformation takes place generating a compound different from any initially introduced into the system. Reactions can take place in the presence or absence of solvent.

Compounds of Formula I may exist as stereoisomers, such as atropisomers, racemates, enantiomers, or diastereomers. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC). Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to one skilled in the art. Chiral compounds of Formula I (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0% to 50% 2-propanol, typically from 2% to 20%, and from 0% to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture. Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art. *See, e.g., Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994), the disclosure of which is

incorporated herein by reference in its entirety. Suitable stereoselective techniques are well-known to those of ordinary skill in the art.

Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene (alkylidene) group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. *Cis/trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization. Salts of the present invention can be prepared according to methods known to those of skill in the art.

The compounds of Formula I that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the basic compounds of this invention can be prepared by treating the basic compound with a substantially equivalent amount of the selected mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding an appropriate mineral or organic acid to the solution.

If the inventive compound is a base, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method available in the art, for example, treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, isonicotinic acid, lactic acid, pantothenic acid, bitartric acid, ascorbic acid, 2,5-dihydroxybenzoic acid, gluconic acid, saccharic acid, formic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid, and pamoic [i.e., 4,4'-methanediylbis(3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid)] acid, a pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, an alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, an amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, an aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, a sulfonic acid, such as ethanesulfonic acid, or the like.

Those compounds of Formula I that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline earth metal salts, and particularly the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of Formula I. These salts may be

prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. These salts can also be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, for example under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are, for example, employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I (including compounds of Formula Ia or Ib) may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of Formula I with the desired acid or base;

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of Formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(iii) by converting one salt of the compound of Formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

Polymorphs can be prepared according to techniques well-known to those skilled in the art, for example, by crystallization.

When any racemate crystallizes, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture may have almost identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

The invention also includes isotopically labeled compounds of Formula I wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Isotopically labeled compounds of Formula I (or pharmaceutically acceptable salts thereof or *N*-oxides thereof) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in

the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

The compounds of Formula I should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention (or pharmaceutically acceptable salts thereof) and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof and *N*-oxides thereof) may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropyl methyl cellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methyl cellulose, or a suitable oil, and one or more

emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described by Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* **2001,** *11*, 981-986.

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinized starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, for example, from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinized starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulfate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, for example, from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavoring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt-congealed, or extruded before tabletting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of Formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticizer, a stabilizer or emulsifier, a viscosity modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of Formula I (or pharmaceutically acceptable salts thereof or *N*-oxides thereof) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a smaller proportion of the composition, typically up to 30 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of Formula I may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavorings and flavor enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (for example to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or

as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilization, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of Formula I (including pharmaceutically acceptable salts thereof) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(DL-lactic-coglycolic acid) (PLGA) microspheres.

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibers, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated. *See e.g.*, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* **1999,** *88*, 955-958.

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g., Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone; as a mixture, for example, in a dry blend with lactose; or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomizer (for example an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebulizer, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurized container, pump, spray, atomizer, or nebulizer contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilizing, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronized to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenization, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropyl methyl cellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 μg to 20 mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 μL to 100 μL. A typical formulation may comprise a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavors, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.01 to 100 mg of the compound of Formula I. The overall daily dose will typically be in the range 1 μg to 200 mg, which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronized suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g., absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g., silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e., as a carrier, diluent, or solubilizer. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of Formula I a prodrug thereof or a salt of such compound or prodrug and a second compound as described above. The kit comprises means for containing the separate compositions such as a container, a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are for example administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage

intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. In some embodiments, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of Formula I compound can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. For example, the dispenser is equipped with a memory aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of non-critical parameters that can be changed or modified to yield essentially the same results. Additional compounds within the scope of this invention may be prepared using the methods illustrated in these Examples, either alone or in combination with techniques generally known in the art. In the following Examples and Preparations, "DMSO" means dimethyl sulfoxide, "N" where

referring to concentration means Normal, "M" means molar, "mL" means milliliter, "mmol" means millimoles, "µmol" means micromoles, "eq." means equivalent, "°C" means degrees Celsius, "MHz" means megahertz, "HPLC" means high-performance liquid chromatography.

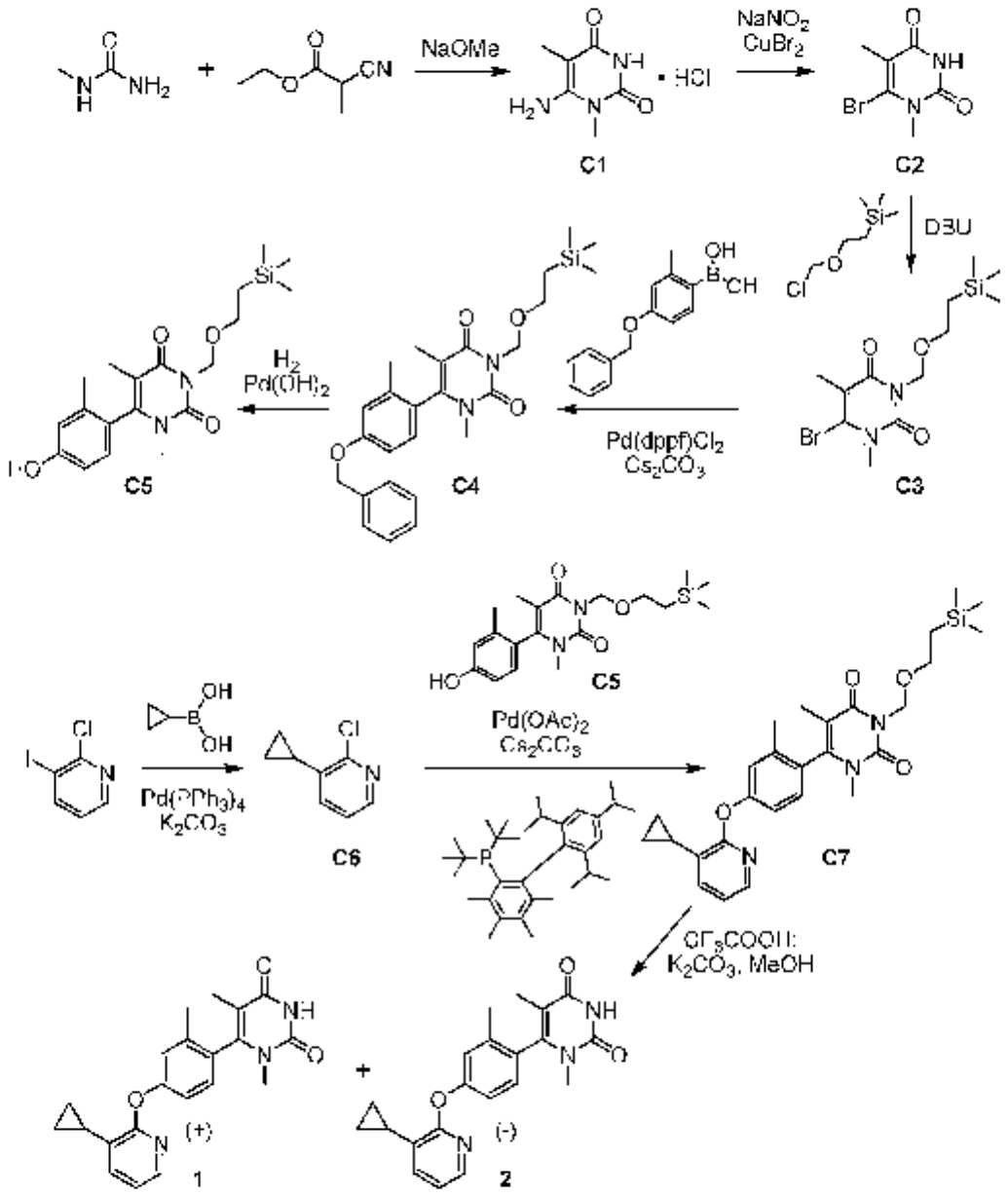
EXAMPLES

Experiments were generally carried out under inert atmosphere (nitrogen or argon), particularly in cases where oxygen- or moisture-sensitive reagents or intermediates were employed. Commercial solvents and reagents were generally used without further purification. Anhydrous solvents were employed where appropriate, generally AcroSeal® products from Acros Organics or DriSolv® products from EMD Chemicals. In other cases, commercial solvents were passed through columns packed with 4Å molecular sieves, until the following QC standards for water were attained: a) <100 ppm for dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide and tetrahydrofuran; b) <180 ppm for methanol, ethanol, 1,4-dioxane and diisopropylamine. For very sensitive reactions, solvents were further treated with metallic sodium, calcium hydride or molecular sieves, and distilled just prior to use. Products were generally dried under vacuum before being carried on to further reactions or submitted for biological testing. Mass spectrometry data is reported from either liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS), atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or gas chromatography-mass spectrometry (GCMS) instrumentation. Chemical shifts for nuclear magnetic resonance (NMR) data are expressed in parts per million (ppm, δ) referenced to residual peaks from the deuterated solvents employed. In some examples, chiral separations were carried out to separate atropisomers (or atropenantiomers) of certain compounds of the invention. In some examples, the optical rotation of an atropisomer was measured using a polarimeter. According to its observed rotation data (or its specific rotation data), an atropisomer (or atropenantiomer) with a clockwise rotation was designated as the (+)-atropisomer [or the (+) atropenantiomer] and an atropisomer (or atropenantiomer) with a counter-clockwise rotation was designated as the (-)-atropisomer [or the (-) atropenantiomer].

Reactions proceeding through detectable intermediates were generally followed by LCMS, and allowed to proceed to full conversion prior to addition of subsequent reagents. For syntheses referencing procedures in other Examples or Methods, reaction conditions (reaction time and temperature) may vary. In general, reactions were followed by thin-layer chromatography or mass spectrometry, and subjected to work-up when appropriate. Purifications may vary between experiments: in general, solvents and the solvent ratios used for eluents/gradients were chosen to provide appropriate R_fs or retention times.

Examples 1 and 2

(+)-6-{4-[(3-Cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**1**) and *(-)-6-{4-[(3-Cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione* (**2**)



Step 1. Synthesis of 6-amino-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, hydrochloride salt (C1).

A solution of sodium methoxide in methanol (4.4 M, 27 mL, 119 mmol) was added to a solution of ethyl 2-cyanopropanoate (95%, 13.2 mL, 99.6 mmol) and 1-methylurea (98%, 8.26 g, 109 mmol) in methanol (75 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 18 hours, then cooled to room temperature. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was repeatedly evaporated under reduced pressure with acetonitrile (3 x 50 mL), then partitioned between acetonitrile (100 mL) and water (100 mL). Aqueous 6 M hydrochloric acid was slowly added until the pH had reached approximately 2; the resulting mixture was stirred for 1 hour. The precipitate was collected via filtration and washed with *tert*-butyl methyl ether, affording the

product as a white solid. Yield: 15.2 g, 79.3 mmol, 80%. LCMS *m/z* 156.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (br s, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

*Step 2. Synthesis of 6-bromo-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C2**).*

A 1:1 mixture of acetonitrile and water (120 mL) was added to a mixture of **C1** (9.50 g, 49.6 mmol), sodium nitrite (5.24 g, 76 mmol), and copper(II) bromide (22.4 g, 100 mmol) *[Caution: bubbling and slight exotherm!]*, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 66 hours. Addition of aqueous sulfuric acid (1 N, 200 mL) and ethyl acetate (100 mL) provided a precipitate, which was collected via filtration and washed with water and ethyl acetate to afford the product as a light yellow solid (7.70 g). The organic layer of the filtrate was concentrated to a smaller volume, during which additional precipitate formed; this was isolated via filtration and washed with 1:1 ethyl acetate / heptane to provide additional product (0.4 g). Total yield: 8.1 g, 37 mmol, 75%. GCMS *m/z* 218, 220 $[M^+]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-bromo-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C3**).*

To a mixture of **C2** (21.9 g, 99.8 mmol) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (20 g, 120 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 18.3 g, 120 mmol), and the reaction mixture was stirred at 60 °C for 18 hours. Additional 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (5 g, 30 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (4.6 g, 30 mmol) were added, and stirring was continued at 60 °C for 18 hours. After the mixture had been concentrated *in vacuo*, the residue was diluted with water (500 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined organic layers were concentrated; purification using chromatography on silica gel (Gradient: 20% to 50% ethyl acetate in petroleum ether) afforded the product as a colorless oil. Yield: 22.5 g, 64.4 mmol, 64%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 0.93-1.02 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

*Step 4. Synthesis of 6-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C4**).*

To a mixture of **C3** (10 g, 29 mmol), [4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]boronic acid (10.4 g, 43.0 mmol) and cesium carbonate (28 g, 86 mmol) in 1,4-dioxane (400 mL) was added [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (2.2 g, 3.0 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 4 hours, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 10% to 20% ethyl acetate in petroleum ether) to provide the product as a light yellow solid. Yield: 10 g, 21 mmol, 72%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.00 (d, half of AB quartet, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (AB quartet, J_{AB}=9.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

*Step 5. Synthesis of 6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C5**).*

A mixture of **C4** (10 g, 21 mmol) and palladium hydroxide (2 g, dry) in methanol (300 mL) was stirred at room temperature for 24 hours under 40 psi of hydrogen. After filtration of the reaction mixture, the filtrate was concentrated to provide the product as a light yellow solid. Yield: 8.0 g, 21 mmol, 100%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (d, half of AB quartet, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 5.52 (AB quartet, J_{AB}=9.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=2.7 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

*Step 6. Synthesis of 2-chloro-3-cyclopropylpyridine (**C6**).*

To a mixture of 2-chloro-3-iodopyridine (2.39 g, 9.98 mmol), cyclopropylboronic acid (860 mg, 10 mmol) and potassium carbonate (4.14 g, 30.0 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.16 g, 1.00 mmol). The reaction mixture was stirred at 120 °C for 4 hours, then diluted with ethyl acetate (50 mL) and filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 10% to 30% ethyl acetate in petroleum ether) to afford the product as a colorless oil. Yield: 1 g, 6 mmol, 60%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, *J*=4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14 (br dd, *J*=7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).

*Step 7. Synthesis of 6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C7**).*

Palladium(II) acetate (61 mg, 0.27 mmol) and di-*tert*-butyl[3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphane (130 mg, 0.27 mmol) were added to a mixture of **C6** (615 mg, 4.00 mmol), **C5** (1.0 g, 2.6 mmol) and cesium carbonate (2.6 g, 8.0 mmol) in 1,4-dioxane (25 mL). The reaction mixture was stirred at 120 °C under microwave irradiation for 5 hours, then diluted with ethyl acetate (50 mL) and filtered. After removal of solvents *in vacuo*, the residue was purified via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 25% ethyl acetate in petroleum ether) to provide the product as a yellow gum. Yield: 900 mg, 1.8 mmol, 69%. LCMS *m/z* 494.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.01 (dd, *J*=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.51 (AB quartet, J_{AB}=9.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=3.8 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 4H), 0.74-0.79 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

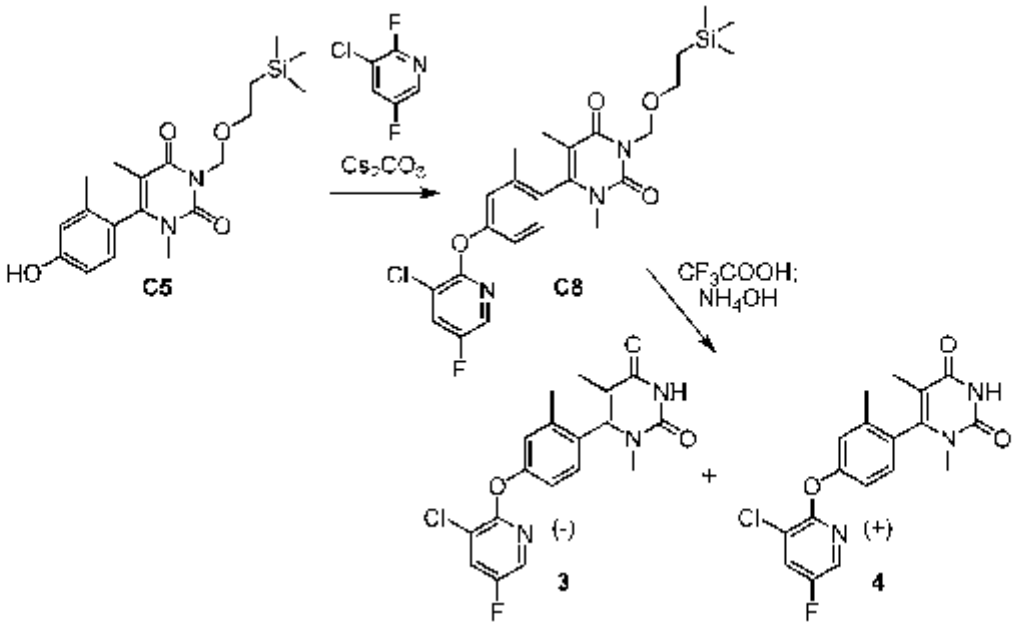
*Step 8. Synthesis of (+)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**1**) and (-)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**2**).*

Trifluoroacetic acid (1.5 mL) was added to a solution of **C7** (875 mg, 1.77 mmol) in dichloromethane (8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*; the residue was dissolved in methanol (10 mL), treated with potassium carbonate (1.22 g, 8.83 mmol) and stirred at room temperature for 18 hours. After removal of solids via filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure and partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed sequentially with water and with

saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) afforded a mixture of **1** and **2**, which was separated via reversed phase chiral chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak IA; Gradient: heptane/ethanol). The first-eluting atropenantiomer, obtained as a solid that exhibited a positive (+) rotation, was designated as Example **1**. Yield: 210 mg, 0.578 mmol, 33%. The second-eluting atropenantiomer, also obtained as a solid but with a negative (-) rotation, was designated as Example **2**. Yield: 190 mg, 0.523 mmol, 30%. **1**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H). **2**: LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.06 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.75-0.82 (m, 2H).

Examples 3 and 4

*(-)-6-[4-[(3-Chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**3**) and (+)-6-[4-[(3-Chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**4**)*



*Step 1. Synthesis of 6-[4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethyl-3-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C8**).*

Cesium carbonate (476 mg, 1.46 mmol) was added to a mixture of 3-chloro-2,5-difluoropyridine (97%, 150 mg, 0.97 mmol) and **C5** (366 mg, 0.972 mmol) in dimethyl sulfoxide (5 mL), and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 6 hours. Water was added, and the mixture was extracted three times with ethyl acetate; the combined organic layers were washed

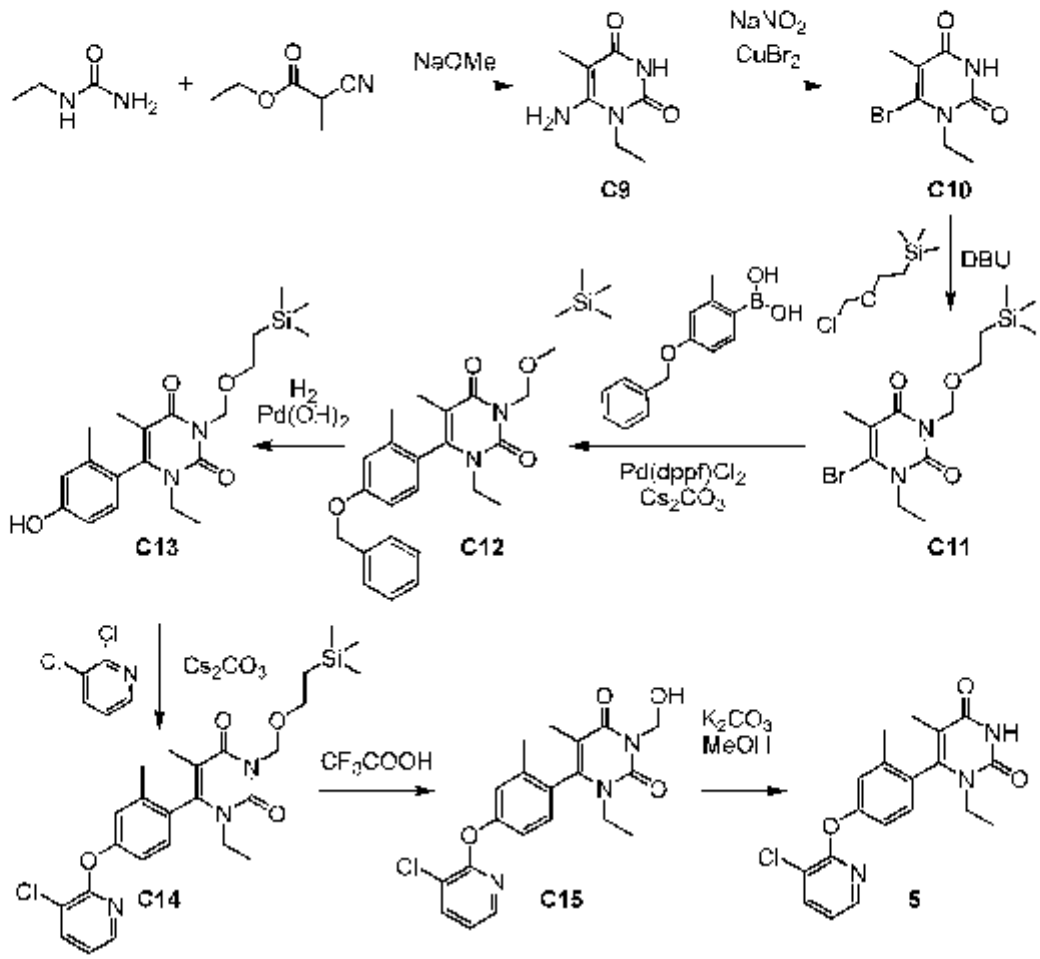
with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 10% to 40% ethyl acetate in heptane) provided the product as a sticky solid. Yield: 414 mg, 0.818 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 5.51 (AB quartet, J_{AB}=9.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=3.4 Hz, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

*Step 2. Synthesis of (-)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**3**) and (+)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**4**).*

Trifluoroacetic acid (812 µl, 10.9 mmol) was added to a solution of **C8** (187 mg, 0.370 mmol) in dichloromethane (3.0 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Solvents were removed *in vacuo*, and the residue was taken up in tetrahydrofuran (4.5 mL) and treated with concentrated aqueous ammonium hydroxide (9 mL). After 4 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, combined with the crude product from an identical reaction carried out on **C8** (200 mg, 0.395 mmol), and purified via chromatography on silica gel (Gradient: 20% to 40% ethyl acetate in heptane), to provide the racemic product as a white solid. Yield: 219 mg, 0.583 mmol, 76%. This was separated into its atropenantiomers via chiral chromatography (Column: Phenomenex Lux Cellulose-1; Gradient: 50% to 100% ethanol in heptane). The first-eluting atropenantiomer, which was obtained as a white solid, exhibited a negative (-) rotation and was designated as Example **3**. Yield: 25 mg, 66 µmol, 9%. The second-eluting atropenantiomer was also a white solid, but exhibited a positive (+) rotation; this was designated as Example **4**. Yield: 62 mg, 160 µmol, 21%. **3**: LCMS *m/z* 376.1, 378.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.8 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 (s, 3H). **4**: LCMS *m/z* 376.2, 378.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (br s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Example 5

*6-{4-[(3-Chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**5**)*



*Step 1. Synthesis of 6-amino-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C9**).*

Sodium hydride (1.84 g, 76.7 mmol) was added in portions to a solution of 1-ethylurea (5.7 g, 65 mmol) and ethyl 2-cyanopropanoate (7.5 g, 59 mmol) in methanol (60 mL) that had been cooled to 0 to 5 °C. The reaction mixture was stirred for 18 hours and then was concentrated *in vacuo*. Acetonitrile (200 mL) was added, and the mixture was again concentrated to dryness. The residue was diluted with a mixture of acetonitrile (100 mL) and water (30 mL); 12 M aqueous hydrochloric acid was added drop-wise until the pH was approximately 1 - 2. After the mixture had been stirred for 1 hour, the precipitate was collected via filtration and washed with *tert*-butyl methyl ether, affording the product as a white solid. Yield: 8.15 g, 48.2 mmol, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

*Step 2. Synthesis of 6-bromo-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C10**).*

To a solution of **C9** (6.2 g, 36.6 mmol) in a 1:1 mixture of acetonitrile and water (70 mL) were added sodium nitrite (3.8 g, 55 mmol) and copper(II) bromide (16.4 g, 73.4 mmol), and the reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. A mixture of 1 N aqueous sulfuric acid (100 mL) and ethyl acetate (50 mL) was added, and stirring was continued for 1 hour, at which time the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with

dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo*; silica gel chromatography (Gradient: 0% to 50% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a green solid. Yield: 5.0 g, 21 mmol, 57%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (br s, 1H), 4.21 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-bromo-1-ethyl-5-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C11**).*

Compound **C10** was converted to the product using the method described for synthesis of **C3** in Examples 1 and 2. The product was obtained as a yellow gum. Yield: 1.28 g, 3.52 mmol, 17%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

*Step 4. Synthesis of 6-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-1-ethyl-5-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C12**).*

Compound **C11** was converted to the product using the method described for synthesis of **C4** in Examples 1 and 2. The product was obtained as a yellow gum. Yield: 1.09 g, 2.27 mmol, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.00-1.07 (m, 5H), 0.03 (s, 9H).

*Step 5. Synthesis of 1-ethyl-6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-5-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C13**).*

The product, obtained as a gray solid, was synthesized from **C12** using the method described for synthesis of **C5** in Examples 1 and 2. Yield: 800 mg, 2.05 mmol, 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

*Step 6. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1-ethyl-5-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C14**).*

Cesium carbonate (127 mg, 0.390 mmol) and **C13** (50 mg, 0.13 mmol) were added to a solution of 2,3-dichloropyridine (38 mg, 0.26 mmol) in dimethyl sulfoxide (3 mL), and the reaction mixture was heated at 80 °C for 18 hours. After removal of solids via filtration, the filtrate was partitioned between ethyl acetate (20 mL) and water (20 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative thin-layer chromatography on silica gel (Fluent: 3:1 petroleum ether / ethyl acetate) to afford the product as a yellow gum. Yield: 31 mg, 62 μmol, 48%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.98-1.10 (m, 5H), 0.02 (s, 9H).

*Step 7. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1-ethyl-3-(hydroxymethyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C15**).*

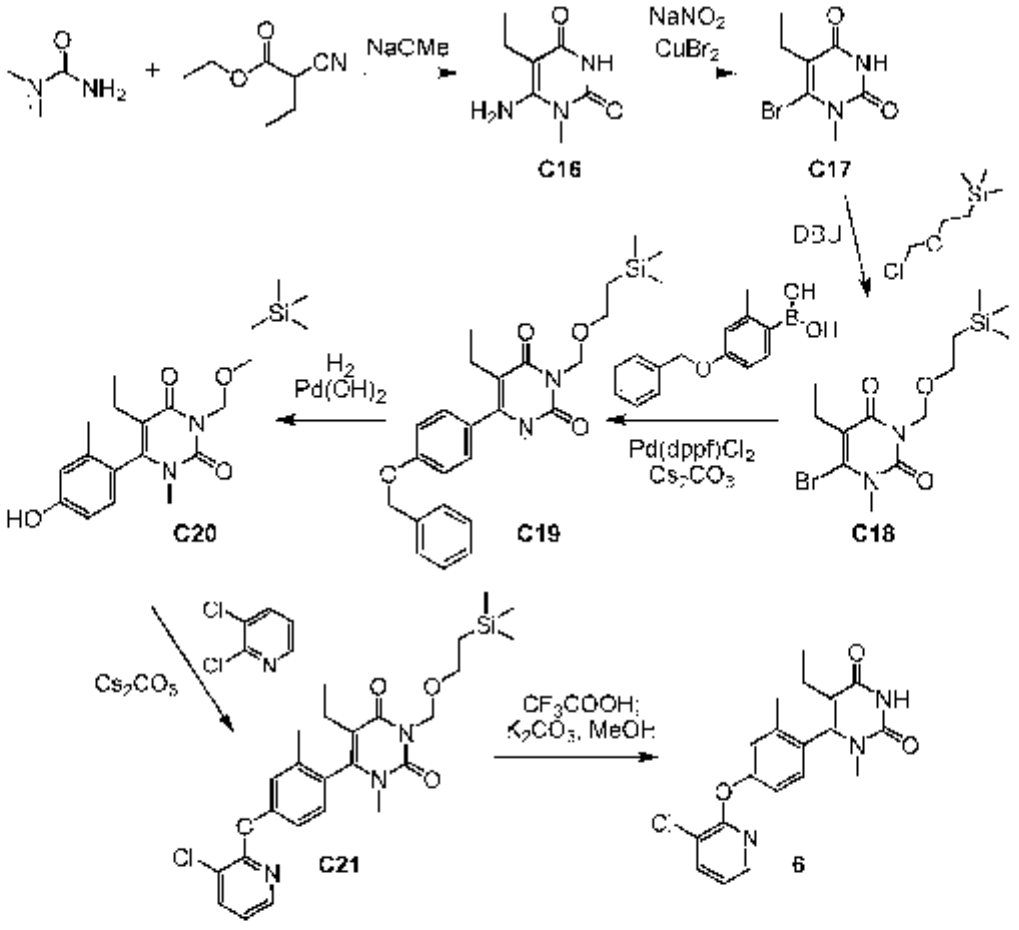
Compound **C14** (31 mg, 62 µmol) was treated with trifluoroacetic acid (3 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Removal of solvent *in vacuo* provided the product (24.8 mg), which was used for the next step without further purification.

*Step 8. Synthesis of 6-[4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**5**).*

To a solution of **C15** (from the previous step, 24.8 mg, ≤62 µmol) in methanol (5 mL) was added potassium carbonate (83 mg, 0.60 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After removal of solids via filtration, the filtrate was concentrated and the residue was purified by preparative thin-layer chromatography on silica gel (Eluent: 20:1 dichloromethane / methanol) to afford the product as a white solid. Yield: 7.7 mg, 21 µmol, 34% over two steps. LCMS *m/z* 372.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H, assumed; partially obscured by solvent peak), 2.21 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

Example 6

*6-[4-[(3-Chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**6**)*



*Step 1. Synthesis of 6-amino-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C16**).*

Ethyl 2-cyanobutanoate was reacted with 1-methylurea according to the method described for synthesis of **C9** in Example 5. The product was obtained as a white solid. Yield: 5.95 g, 35.2 mmol, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.22 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

*Step 2. Synthesis of 6-bromo-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C17**).*

To a solution of **C16** (5.95 g, 35.2 mmol) in a 1:1 mixture of acetonitrile and water (80 mL) were added sodium nitrite (3.6 g, 52 mmol) and copper(II) bromide (15.7 g, 70.3 mmol), and the reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. A mixture of 1 N aqueous sulfuric acid (100 mL) and ethyl acetate (50 mL) was added, and stirring was continued for 1 hour. The resulting solid was collected via filtration and the filter cake was washed with aqueous ethyl acetate, providing the product as a white solid (4 g). The organic layer of the filtrate was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL); the combined organic layers were concentrated *in vacuo* to afford additional product as a green solid (3 g). Yield: 7 g, 30 mmol, 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (br s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-bromo-5-ethyl-1-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C18**).*

Compound **C17** was converted to the product using the method described for synthesis of **C3** in Examples 1 and 2. The product was obtained as a yellow gum. Yield: 3.1 g, 8.5 mmol, 28%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 2H), 2.61 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.95-1.01 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

*Step 4. Synthesis of 6-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-5-ethyl-1-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C19**).*

Compound **C18** was converted to the product using the method employed for synthesis of **C4** in Examples 1 and 2. The product was obtained as a yellow gum. Yield: 1.26 g, 2.62 mmol, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.49 (m, 5H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.47-5.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.07 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.03 (s, 9H).

*Step 5. Synthesis of 5-ethyl-6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C20**).*

The product, obtained as a gray solid, was synthesized from **C19** using the method described for synthesis of **C5** in Examples 1 and 2. Yield: 850 mg, 2.18 mmol, 83%. LCMS *m/z* 413.2 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 5.48-5.54 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H).

*Step 6. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-5-ethyl-1-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C21**).*

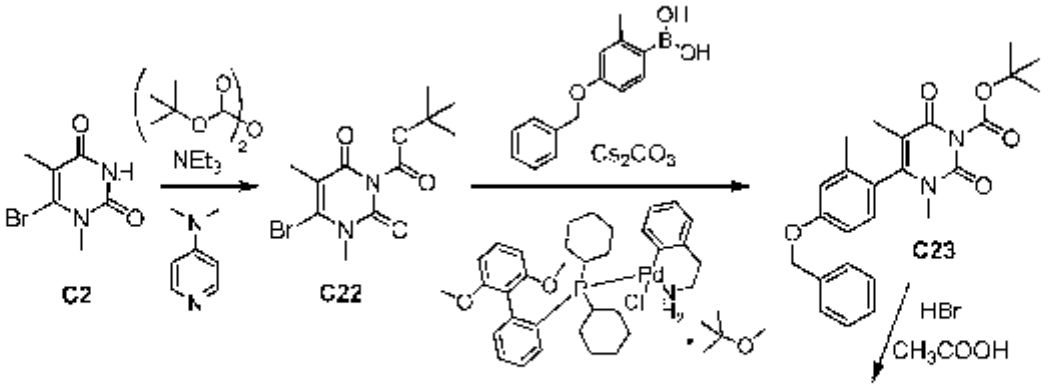
A mixture of **C20** (80 mg, 0.20 mmol), 2,3-dichloropyridine (45 mg, 0.30 mmol) and cesium carbonate (199 mg, 0.611 mmol) in dimethyl sulfoxide (8 mL) was heated at 120 °C for 18 hours. After addition of water and ethyl acetate, the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Preparative thin-layer chromatography on silica gel (Eluent: 1:1 petroleum ether / ethyl acetate) afforded the product as a colorless oil. Yield: 82 mg, 0.16 mmol, 80%.

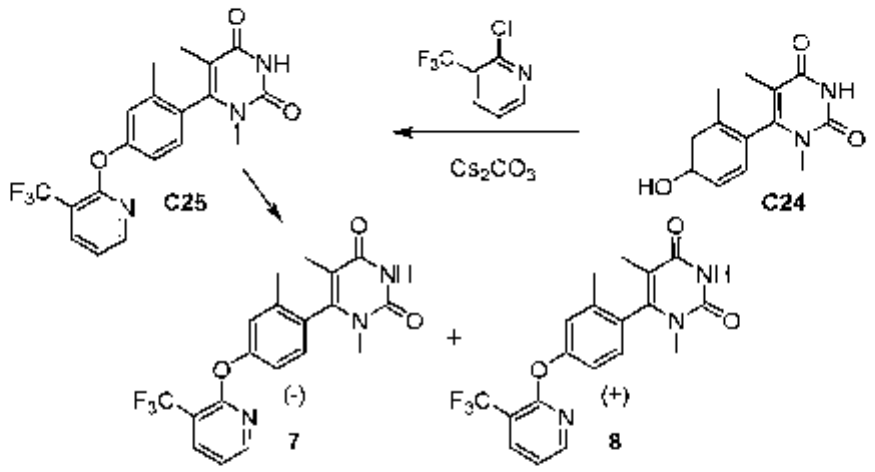
Step 7. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (6).

A solution of **C21** (82 mg, 0.16 mmol) in trifluoroacetic acid (3 mL) was heated at 80 °C for 1 hour. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was dissolved in methanol (5 mL), treated with potassium carbonate (68 mg, 0.49 mmol), and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated; purification via preparative thin-layer chromatography (Eluent: ethyl acetate) provided the product as a white solid. Yield: 28 mg, 75 μmol, 47%. LCMS *m/z* 372.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 0.93 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Examples 7 and 8

(-)-1,5-Dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (7) and (+)-1,5-Dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (8)





Step 1. Synthesis of tert-*butyl 4-bromo-3,5-dimethyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidine-1(2H)-carboxylate (**C22**).*

Compound **C2** (800 mg, 3.65 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (99%, 966 mg, 4.38 mmol), triethylamine (0.62 mL, 4.4 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (45 mg, 0.36 mmol) were combined in tetrahydrofuran (15 mL) and heated to 70 °C for 1 hour, then allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified via chromatography on silica gel (Gradient: 10% to 25% ethyl acetate in heptane) to provide the product as a white solid. Yield: 1.10 g, 3.45 mmol, 94%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.61 (s, 9H).

Step 2. Synthesis of tert-*butyl 4-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-3,5-dimethyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidine-1(2H)-carboxylate (**C23**).*

A mixture of **C22** (1.00 g, 3.13 mmol), [4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]boronic acid (98%, 1.16 g, 4.68 mmol), chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethylphenyl)]palladium(II) - *tert*-butyl methyl ether adduct (S-Phos precatalyst) (119 mg, 0.156 mmol), and cesium carbonate (3.06 g, 9.39 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (10 mL) and water (3 mL) was heated at 50 °C for 66 hours. The reaction mixture was diluted with water and ethyl acetate, and then filtered to remove suspended solids. The filtrate was extracted several times with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was suspended in a 1:3 mixture of ethyl acetate and heptane, stirred for several minutes, and filtered, providing the product as a white solid. Yield: 970 mg, 2.22 mmol, 71%. LCMS *m/z* 337.2 [(M-Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.48 (m, 5H), 6.91-7.01 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C24**).*

Compound **C23** (250 mg, 0.573 mmol) was mixed with a 30% solution of hydrogen bromide in acetic acid (1 mL, 5 mmol) and allowed to stir for 18 hours at room temperature. After removal of acetic acid under reduced pressure, the residue was dissolved in a minimal

quantity of ethanol and diluted with 4 M aqueous hydrochloric acid to provide a slightly cloudy mixture; this was evaporated to dryness, and the resulting solid was suspended in 4 N aqueous hydrochloric acid, stirred for several minutes, and filtered, affording the product as a yellow solid. Yield: 125 mg, 0.508 mmol, 89%. LCMS *m/z* 247.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 9.71 (v br s, 1H), 6.99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.1, 2.3 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

*Step 4. Synthesis of 1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C25**).*

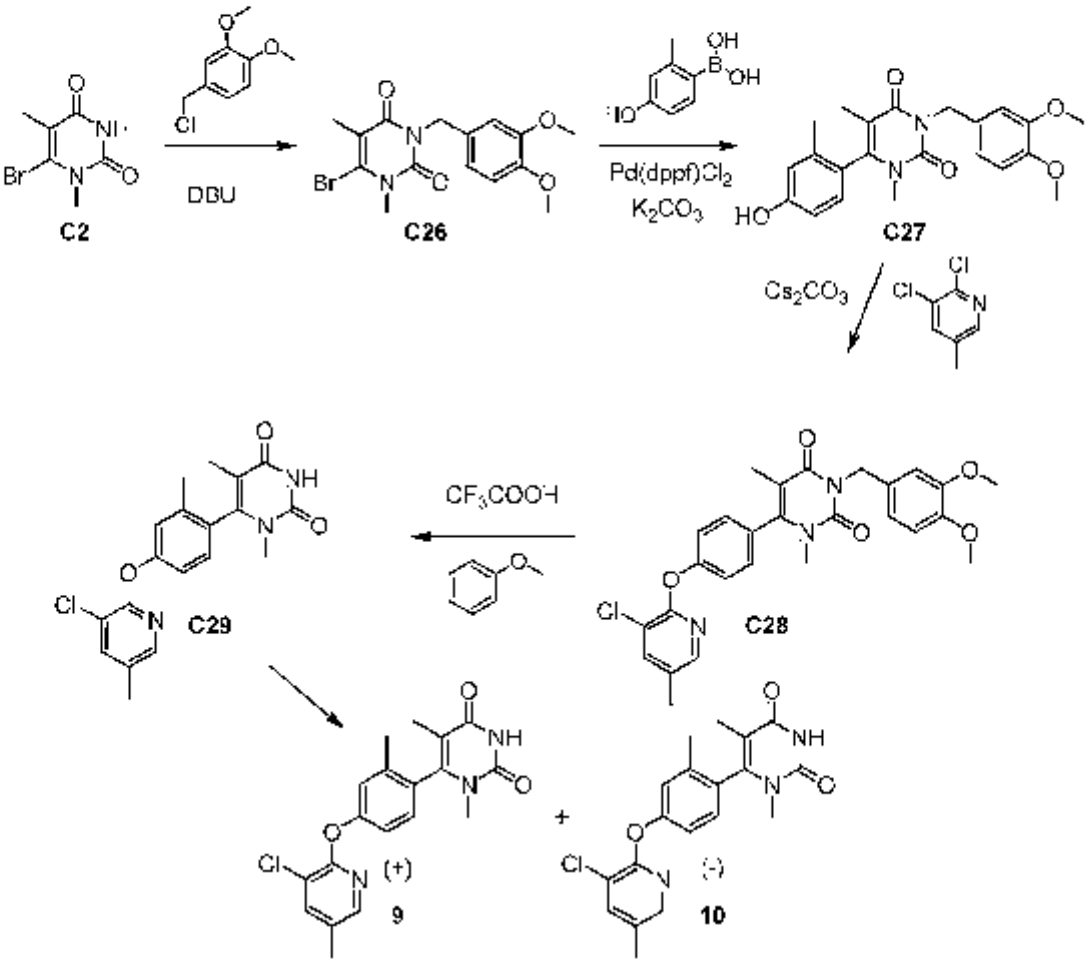
2-Chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine (98%, 269 mg, 1.45 mmol), **C24** (325 mg, 1.32 mmol) and cesium carbonate (521 mg, 1.60 mmol) were combined in *N,N*-dimethylformamide (6 mL) and the resulting suspension was heated at 100 °C for 18 hours. After it had cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted with aqueous 1 M hydrochloric acid and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with water and once with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was suspended in a 1:1 mixture of ethyl acetate and heptane, stirred for several minutes and collected by filtration, providing the product as a white solid. Yield: 440 mg, 1.12 mmol, 85%. LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.36 (m, 2H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

*Step 5. Isolation of (-)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**7**) and (+)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**8**).*

Racemate **C25** (1.30 g, 3.32 mmol) was separated into its atropenantiomers via chiral chromatography (Column: Phenomenex Lux Cellulose-2; Gradient: heptane / ethanol). The first-eluting atropenantiomer, obtained as a tan solid that exhibited a negative (-) rotation, was designated as Example 7. Yield: 536 mg, 1.37 mmol, 41%. The second-eluting atropenantiomer, also obtained as a tan solid but with a positive (+) rotation, was designated as Example 8. Yield: 553 mg, 1.41 mmol, 42%. **7**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (ddq, *J*=4.9, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (ddq, *J*=7.6, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H). **8**: LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.05 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.69 (s, 3H).

Examples 9 and 10

*(+)-6-[4-[(3-Chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**9**) and (-)-6-[4-[(3-Chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**10**)*



*Step 1. Synthesis of 6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C26**).*

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (98%, 5.57 mL, 36.5 mmol) was added to a suspension of **C2** (4.00 g, 18.3 mmol) and 4-(chloromethyl)-1,2-dimethoxybenzene (5.16 g, 27.6 mmol) in acetonitrile (80 mL), and the reaction mixture was heated at 60 °C for 18 hours. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was purified via silica gel chromatography (Gradient: 25% to 50% ethyl acetate in heptane) to afford the product as a white solid. Yield: 5.70 g, 15.4 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

*Step 2. Synthesis of 3-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C27**).*

An aqueous solution of potassium carbonate (3.0 M, 14 mL, 42 mmol) was added to a mixture of **C26** (5.00 g, 13.5 mmol), (4-hydroxy-2-methylphenyl)boronic acid (4.12 g, 27.1 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), dichloromethane complex (98%, 1.13 g, 1.36 mmol) and 1,4-dioxane (120 mL). After the reaction mixture had been heated at 100 °C for 18 hours, it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and water, and filtered through diatomaceous earth. The organic layer from the filtrate

was washed sequentially with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel chromatography (Gradient: 25% to 75% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a white foam. Yield: 2.71 g, 6.84 mmol, 51%. LCMS *m/z* 397.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 5.16 (AB quartet, J_{AB}=13.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=19.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-[4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C28**).*

A mixture of 2,3-dichloro-5-methylpyridine (735 mg, 4.54 mmol), **C27** (1.5 g, 3.8 mmol) and cesium carbonate (2.46 g, 7.55 mmol) in dimethyl sulfoxide (36 mL) was stirred at 100 °C for 40 hours, and at 120 °C for a further 48 hours. The reaction mixture was diluted with water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL); the combined organic layers were dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 10% to 60% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a yellow solid. Yield: 1.7 g, 3.2 mmol, 84%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.92 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.23 (br d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.10-7.12 (br s, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.16 (AB quartet, J_{AB}=13.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=20.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

*Step 4. Synthesis of 6-[4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C29**).*

This experiment was carried out in three batches. A mixture of **C28** (600 mg, 1.15 mmol) and methoxybenzene (622 mg, 5.75 mmol) in trifluoroacetic acid (20 mL) was stirred at 120 °C for 48 hours, then at 125 °C for another 48 hours. The three batches were combined, concentrated under reduced pressure, and purified via chromatography on silica gel (Gradient: 10% to 70% ethyl acetate in petroleum ether). The product was obtained as a light brown solid. Yield: 690 mg, 1.86 mmol, 54%. LCMS *m/z* 371.8, 373.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.92 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H).

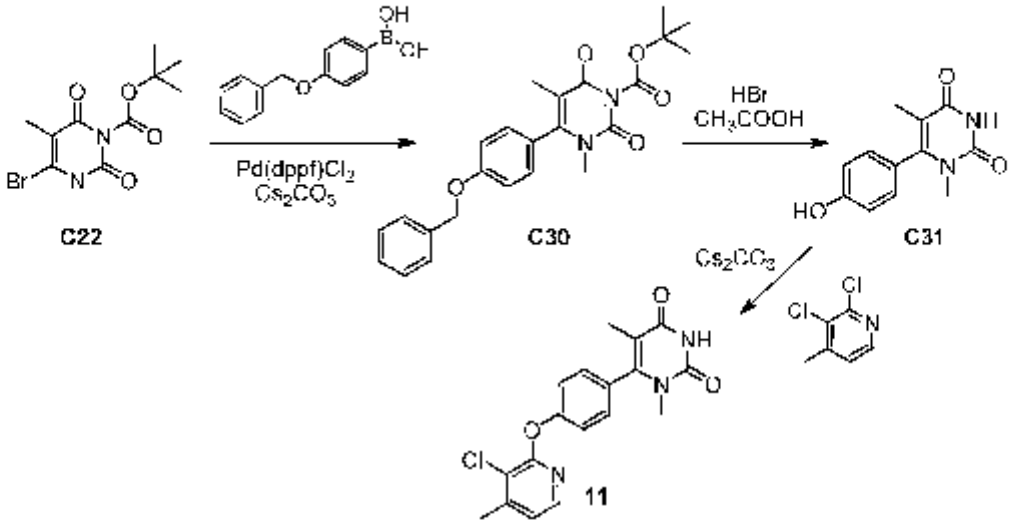
*Step 5. Isolation of (+)-6-[4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**9**) and (-)-6-[4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**10**).*

Compound **C29** (690 mg, 1.86 mmol) was separated into its atropenantiomers via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluent: 7:3 carbon dioxide / methanol). The first-eluting atropenantiomer, obtained as a solid that exhibited a positive (+) rotation, was designated as Example **9**. Yield: 240 mg, 0.645 mmol, 35%. The second-eluting atropenantiomer, also obtained as a solid but with a negative (-)

rotation, was designated as Example **10**. Yield: 250 mg, 0.672 mmol, 36%. **9**: LCMS *m/z* 372.1, 374.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.32-2.34 (m, 3H), 2.18-2.19 (m, 3H), 1.67 (s, 3H). **10**: LCMS *m/z* 372.1, 374.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=0.7, 0.7 Hz, 3H), 2.19 (d, *J*=0.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

Example 11

*6-{4-[(3-Chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**11**)*



Step 1. Synthesis of tert-*butyl 4-[4-(benzyloxy)phenyl]-3,5-dimethyl-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidine-1(2H)-carboxylate (**C30**).*

A solution of **C22** (23.3 g, 73.0 mmol), [4-(benzyloxy)phenyl]boronic acid (25 g, 110 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (2.68 g, 3.66 mmol), and cesium carbonate (95.2 g, 292 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (360 mL) and water (120 mL) was purged with nitrogen and heated to 50 °C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then diluted with water and ethyl acetate. The mixture was filtered, and the filtrate was extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was combined with the solid collected from the initial filtration, and extracted several times with hot ethyl acetate; the combined ethyl acetate extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in a 1:3 mixture of ethyl acetate and heptane, stirred for several minutes, and filtered, affording the product as a gray solid, which was used without additional purification. Yield: 21.8 g, 51.6 mmol, 71%. LCMS *m/z* 323.1 [(M-Boc)+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), characteristic peaks: δ 7.46-7.51 (m, 2H), 7.42 (br dd, *J*=7.5, 7.4 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.18 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

*Step 2. Synthesis of 6-(4-hydroxyphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C31**).*

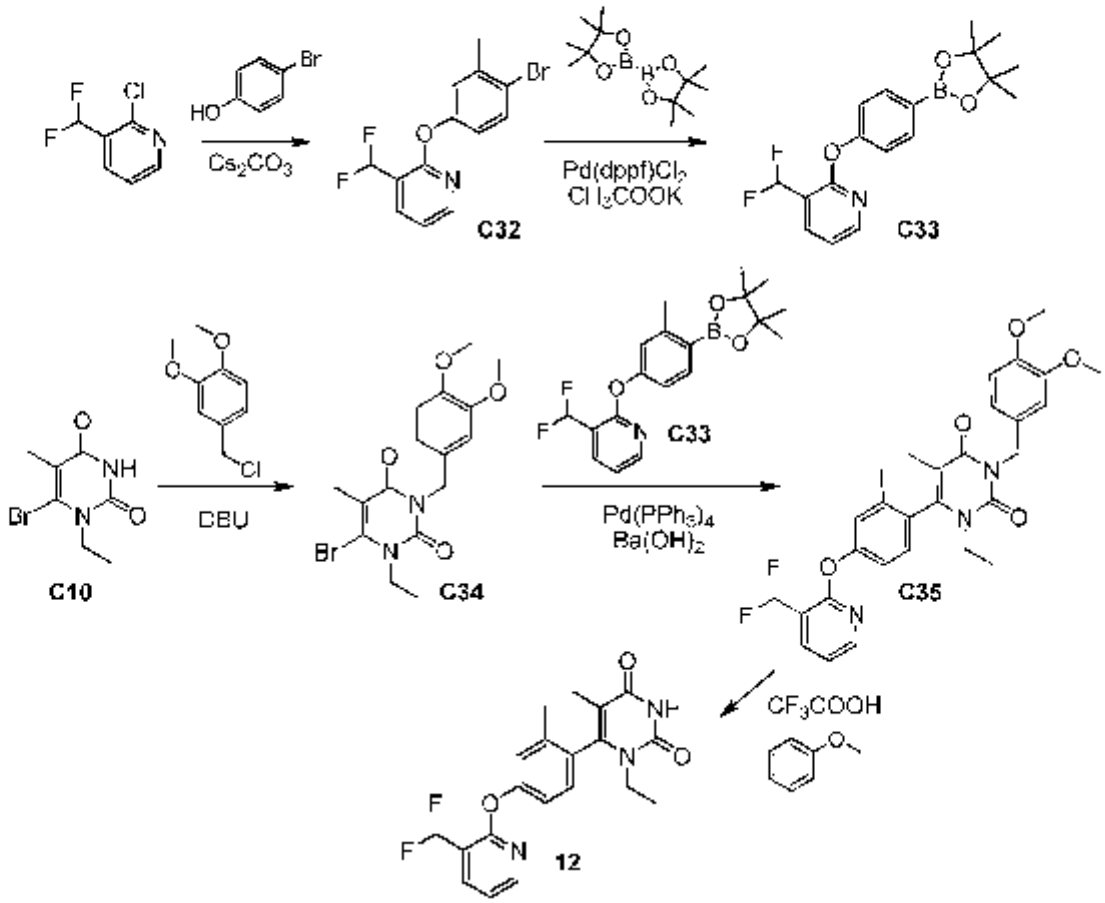
Compound **C30** (21.8 g, 51.6 mmol) was mixed with a 30% solution of hydrogen bromide in acetic acid (100 mL, 520 mmol) and stirred at room temperature for 4 hours. Acetic acid was removed under reduced pressure, and the resulting oil was dissolved in a minimal quantity of ethanol and diluted with water, providing a slightly cloudy mixture. After this was evaporated to dryness, the resulting solid was suspended in water and stirred for several minutes. Filtration afforded the product as a tan solid, which was used without additional purification. Yield: 11.4 g, 49.1 mmol, 95%. LCMS *m/z* 233.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 7.14 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.89 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**11**).*

Cesium carbonate (32.6 g, 100 mmol) was added to a mixture of **C31** (11.4 g, 49.1 mmol) and 2,3-dichloro-4-methylpyridine (11.9 g, 73.4 mmol) in 1-methylpyrrolidin-2-one (100 mL), and the reaction mixture was heated at 140 °C for 24 hours. Additional 2,3-dichloro-4-methylpyridine (4.0 g, 25 mmol) was added, and heating was continued for 24 hours. The reaction mixture was cooled to approximately 50 °C and poured into ice water (500 mL); the resulting suspension was stirred for 5 minutes and then filtered. The collected solid was dissolved in hot ethanol (600 mL), treated with charcoal and magnesium sulfate, and stirred under heating for 10 minutes. The hot mixture was filtered through diatomaceous earth, and the hot filtrate was diluted with heptane (400 mL) while stirring, then cooled to 0 °C. After stirring for 45 minutes at 0 °C, the mixture was filtered to afford the crude product as an off-white solid (11.75 g). The filtrate was concentrated under reduced pressure, suspended in diethyl ether, and filtered to provide a solid, which was extracted several times with hot ethyl acetate; the combined ethyl acetate extracts were concentrated *in vacuo*, yielding additional crude product (2 g). The two lots of crude product were combined and recrystallized from ethyl acetate / heptane to afford the final product as a white solid. Yield: 11.1 g, 31.0 mmol, 63%. LCMS *m/z* 358.2, 360.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 8.00 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.42 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.21 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

Example 12

*6-(4-{[3-(Difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**12**)*



*Step 1. Synthesis of 2-(4-bromo-3-methylphenoxy)-3-(difluoromethyl)pyridine (**C32**).*

To a mixture of 2-chloro-3-(difluoromethyl)pyridine (15 g, 92 mmol) and cesium carbonate (90 g, 280 mmol) in dimethyl sulfoxide (300 mL) was added 4-bromo-3-methylphenol (19.8 g, 106 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 18 hours, then diluted with water (1 L) and extracted with ethyl acetate (5 x 200 mL). The combined organic layers were dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Eluent: 40:1 petroleum ether / ethyl acetate) afforded the product as a white solid. Yield: 27 g, 86 mmol, 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.10 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J_{H-F}=54.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

*Step 2. Synthesis of 3-(difluoromethyl)-2-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyridine (**C33**).*

To a mixture of **C32** (27 g, 86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (32.8 g, 129 mmol) and potassium acetate (25.8 g, 263 mmol) in 1,4-dioxane (500 mL) was added [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (6.3 g, 8.6 mmol). The mixture was stirred at 100 °C for 18 hours, then filtered. After concentration of the filtrate under reduced pressure, the residue was purified via silica gel chromatography (Eluent: petroleum ether) to provide the product as a yellow oil. Yield: 16 g, 44 mmol, 51%. LCMS *m/z* 362.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.22 (m, 1H), 8.07 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.75 (d,

J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J_{H-F}=55.0 Hz, 1H), 6.93 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 6.90 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

*Step 3. Synthesis of 6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H) dione (**C34**).*

Compound **C10** was converted to the product according to the method used for synthesis of **C26** in Examples 9 and 10. The product was obtained as a light yellow oil. Yield: 720 mg, 1.88 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-7.14 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

*Step 4. Synthesis of 6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C35**).*

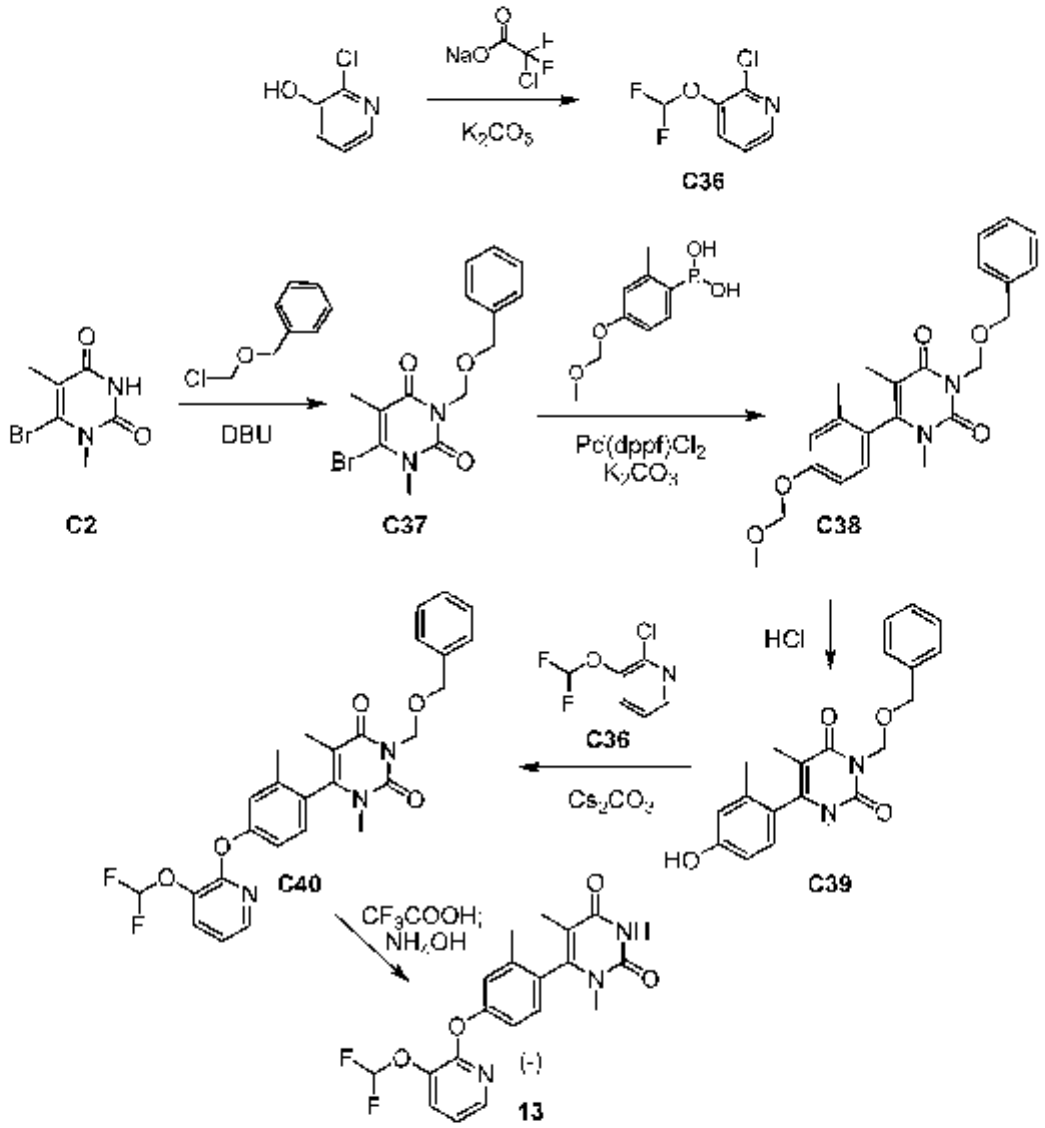
To a mixture of **C34** (57.5 mg, 0.150 mmol), **C33** (108 mg, 0.299 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (17 mg, 15 μmol) in a mixture of 1,4-dioxane (3 mL) and water (20 drops) was added barium hydroxide (77 mg, 0.45 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 20 hours, then diluted with saturated aqueous ammonium chloride solution (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. Preparative high-performance liquid chromatography afforded the product as a white solid. Yield: 30 mg, 56 μmol, 37%. LCMS *m/z* 538.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H), 7.02 (t, J_{H-F}=55.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.9 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

*Step 5. Synthesis of 6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**12**).*

Compound **C35** was deprotected using the method described for synthesis of **C29** in Examples 9 and 10. In this case, purification was carried out via reversed phase high-performance liquid chromatography (Column: Waters Sunfire C18, 5 μm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: 30% to 50% B). LCMS *m/z* 388.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J_{H-F}=54.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.18 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.95 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Example 13

*(-)-6-(4-{[3-(Difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**13**)*



*Step 1. Synthesis of 2-chloro-3-(difluoromethoxy)pyridine (**C36**).*

This reaction was carried out 3 times. A mixture of potassium carbonate (282 g, 2.04 mol) and *N,N*-dimethylformamide (750 mL) was heated to 100 °C and slowly treated, in a drop-wise manner over 1 hour, with a solution of 2-chloropyridin-3-ol (66.7 g, 515 mmol) and sodium chloro(difluoro)acetate (200 g, 1.31 mol) in *N,N*-dimethylformamide (750 mL). After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 100 °C for 1 hour, then cooled to 25 °C and partitioned between water (10 L) and *tert*-butyl methyl ether (5 L). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 2.5 L), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (6 x 2.5 L), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The combined crude products from the three reactions were purified via distillation at reduced pressure (30-40 °C, 1-5 mm Hg) to provide the product as a colorless oil. Yield: 192 g, 1.07 mol, 69%. LCMS *m/z* 180.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.30 (m, 1H), 7.60 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.28 (br dd, *J*=8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.60 (t, $J_{H,F}$=72.5 Hz, 1H).

*Step 2. Synthesis of 3-[(benzyloxy)methyl]-6-bromo-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C37**).*

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (6.00 mL, 40.2 mmol) was added to a suspension of **C2** (8.00 g, 36.5 mmol) and benzyl chloromethyl ether (95%, 5.86 mL, 40.2 mmol) in acetonitrile (100 mL). After 90 hours at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with water, and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed sequentially with water and with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (Gradient: 10% to 25% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a white solid. Yield: 10.1 g, 29.8 mmol, 82%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.39 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 3-[(benzyloxy)methyl]-6-[4-(methoxymethoxy)-2-methylphenyl]-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C38**).*

To a mixture of **C37** (10.5 g, 31.0 mmol), [4-(methoxymethoxy)-2-methylphenyl]boronic acid (7.58 g, 38.7 mmol) and potassium carbonate (13 g, 94 mmol) in 1,4-dioxane (170 mL) was added [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), dichloromethane complex (1.3 g, 1.6 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 18 hours and filtered; the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 30% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a yellow oil. Yield: 10.5 g, 25.6 mmol, 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.46 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 5.60 (AB quartet, J_{AB}=9.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=9.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H).

*Step 4. Synthesis of 3-[(benzyloxy)methyl]-6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C39**).*

To a solution of **C38** (9.0 g, 22 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) was added aqueous hydrochloric acid (6 M, 70 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After extraction with ethyl acetate (5 x 100 mL), the combined organic layers were concentrated *in vacuo*; silica gel chromatography (Gradient: 0% to 50% ethyl acetate in petroleum ether) afforded the product as a white solid. Yield: 6.3 g, 17 mmol, 77%. LCMS *m/z* 389.0 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.61 (AB quartet, J_{AB}=9.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=9.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

*Step 5. Synthesis of 3-[(benzyloxy)methyl]-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C40**).*

A suspension of **C39** (10 g, 27 mmol), **C36** (5.88 g, 32.7 mmol), and cesium carbonate (99%, 13.5 g, 41.0 mmol) in dimethyl sulfoxide (200 mL) was heated to 80 °C for 18 hours. Compound **C36** (2.9 g, 16 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 90 °C for 3 hours, then at 80 °C for 66 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was

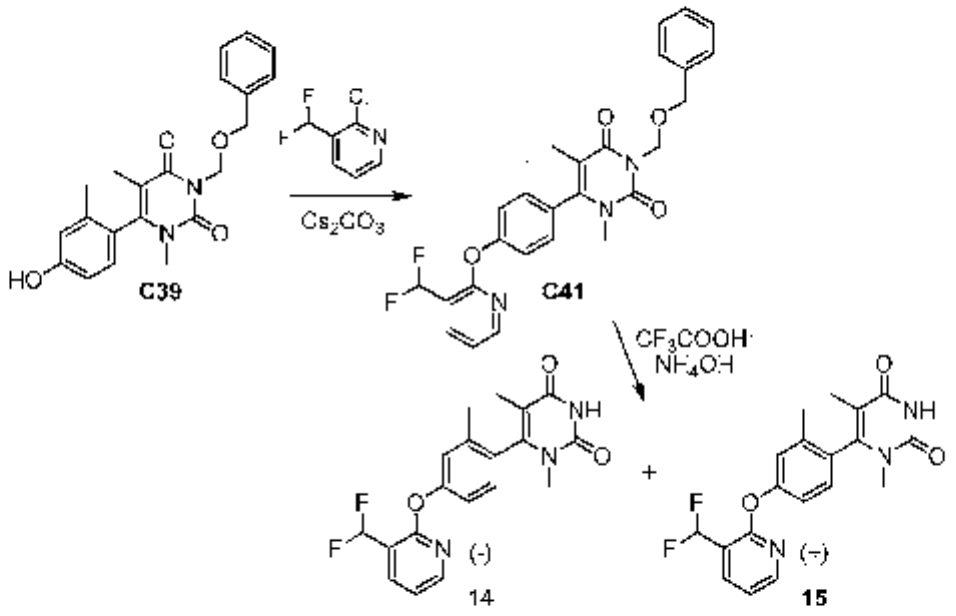
diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water (5 x 300 mL), washed with saturated aqueous sodium chloride solution (200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 25% to 50% ethyl acetate in heptane) provided the product as a viscous, light yellow oil. Yield: 10.8 g, 21.2 mmol, 78%. LCMS *m/z* 510.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{H-F}=73.5 Hz, 1H), 5.61 (AB quartet, J_{AB}=9.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=9.2 Hz, 2H), 4.79 (br s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.66 (s, 3H).

*Step 6. Synthesis of (-)-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**13**).*

A mixture of **C40** (10.8 g, 21.2 mmol) and trifluoroacetic acid (110 mL) was heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, treated with dichloromethane and concentrated again, then treated with tetrahydrofuran, concentrated under reduced pressure, and dried under high vacuum. The residue was diluted with tetrahydrofuran (50 mL), cooled in an ice bath, and treated with concentrated ammonium hydroxide (50 mL). The flask was removed from the ice bath and the reaction mixture was stirred at room temperature for 45 minutes; after removal of solvents *in vacuo*, purification via silica gel chromatography (Gradient: 25% to 100% ethyl acetate in heptane) provided a racemic mixture of **13** and its atropenantiomer. This was combined with material obtained from a similar reaction carried out on **C40** (15.3 g, 30.0 mmol), and separated via supercritical fluid chromatography (Column: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 µm; Eluent: 3:2 carbon dioxide / methanol). The first-eluting atropenantiomer, which exhibited a negative (-) rotation, was assigned as atropenantiomer **13**. Yield: 4.8 g, 12 mmol, 23%. This material was dissolved in hot ethyl acetate (200 mL) and slowly treated with heptane (100 mL) while maintaining the mixture at reflux. After slowly cooling to room temperature, the mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then cooled to 0 °C and stirred for 30 minutes. Filtration afforded the product as a powdery white solid. Yield: 4.17 g, 10.7 mmol, 89% from the recrystallization. LCMS *m/z* 390.2 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J_{H-F}=73.4 Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

Examples 14 and 15

*(-)-6-(4-{[3-(Difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**14**) and (+)-6-(4-{[3-(Difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**15**)*



*Step 1. Synthesis of 3-[(benzyloxy)methyl]-6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C41**).*

Compound **C39** was reacted with 2-chloro-3-(difluoromethyl)pyridine using the method described for synthesis of **C40** in Example 13. The product was obtained as a white solid. Yield: 17.3 g, 35.1 mmol, 86%. LCMS *m/z* 494.2 [M+H] . H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{H-F}=55.1 Hz, 1H), 5.62 (AB quartet, J_{AB}=9.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=9.5 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

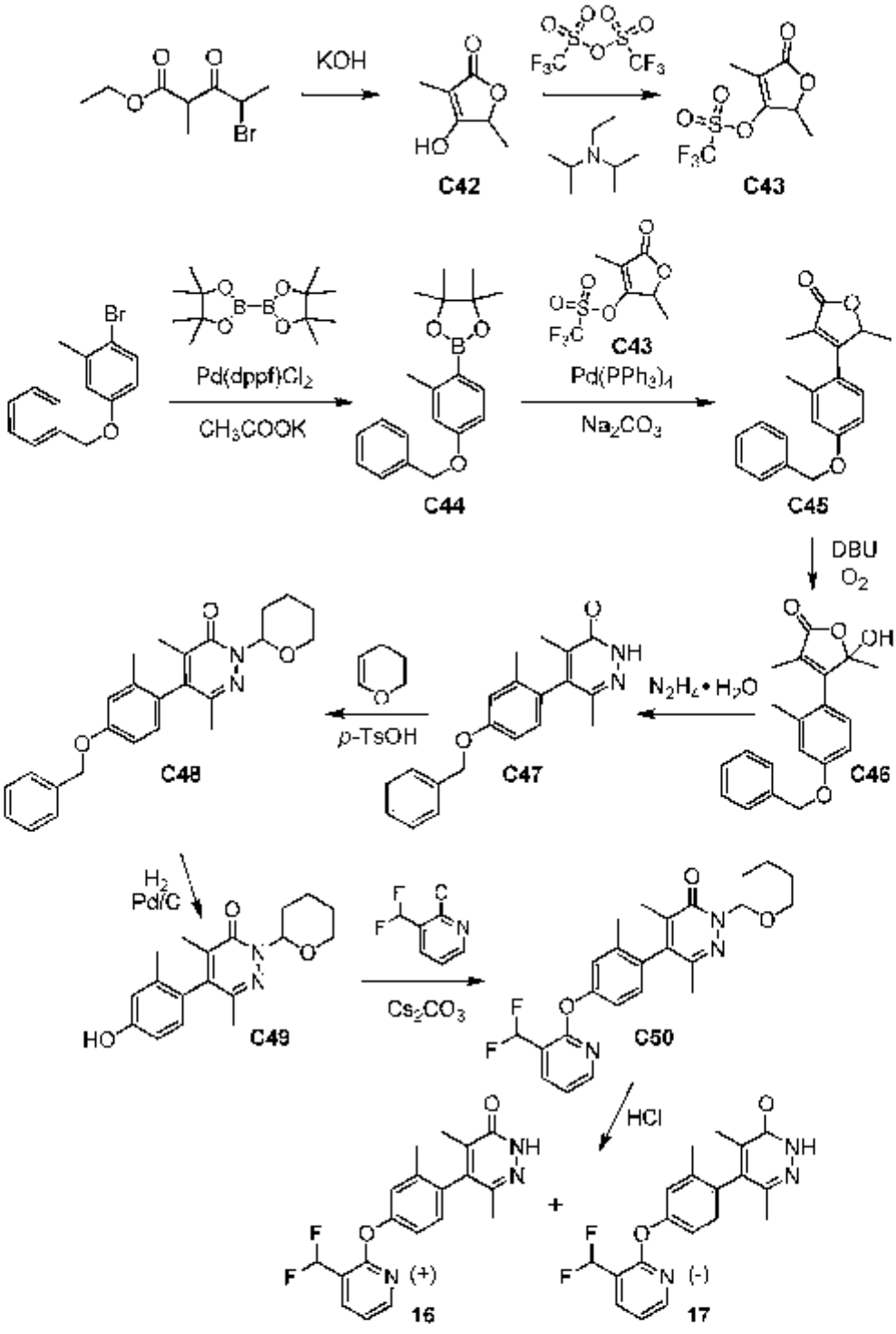
*Step 2. Synthesis of (-)-6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**14**) and (+)-6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**15**).*

Compound **C41** was converted to a racemic mixture of the products using the method described for synthesis **13** in Example 13. This racemate was obtained as an off-white solid. Yield: 12.1 g, 32.4 mmol, 92%. It was separated into its component atropenantiomers via supercritical fluid chromatography (Column: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 µm; Eluent: 55:45 carbon dioxide / methanol). The first-eluting atropenantiomer exhibited a negative (-) rotation, and was designated as Example **14** (5.15 g). This material was dissolved in hot ethyl acetate, concentrated to a volume of 50 mL, and allowed to crystallize at room temperature; **14** was isolated as a white solid, 3.35 g. The filtrate was concentrated and similarly recrystallized to afford a white solid (450 mg). Combined yield of **14**: 3.8 g, 10 mmol, 28%. The second-eluting atropenantiomer, obtained as an off-white solid exhibiting a positive (+) rotation, was designated as Example **15**. Yield: 4.9 g, 13.1 mmol, 37%. **14**: LCMS *m/z* 374.2 [M+H] . ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (br s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{H-F}=55.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H). **15**: LCMS *m/z* 374.0 [M+H] . ^{1}H

NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (br s, 1H), 8.29 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.03 (t, J_{H-F}=55.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Examples 16 and 17

*(+)-5-(4-{[3-(Difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one (**16**) and (-)-5-(4-{[3-(Difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one (**17**)*



*Step 1. Synthesis of 4-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one (**C42**).*

Methylation of ethyl 3-oxopentanoate according to the method of D. Kalaitzakis et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2418-2426, afforded ethyl 2-methyl-3-oxopentanoate; subsequent treatment with 1 equivalent of bromine in chloroform provided ethyl 4-bromo-2-methyl-3-oxopentanoate. This crude material (139 g, 586 mmol) was slowly added to a 0 °C solution of potassium hydroxide (98.7 g, 1.76 mol) in water (700 mL). The internal reaction temperature rose to 30 °C during the addition. The reaction mixture was then subjected to vigorous stirring for 4 hours in an ice bath, at which point it was acidified via slow addition of concentrated hydrochloric acid. After extraction with ethyl acetate, the aqueous layer was saturated with solid sodium chloride and extracted three additional times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of oil and solid (81.3 g). This material was suspended in chloroform (200 mL); the solids were removed via filtration and washed with chloroform (2 x 50 mL). The combined filtrates were concentrated *in vacuo* and treated with a 3:1 mixture of heptane and diethyl ether (300 mL). The mixture was vigorously swirled until some of the oil began to solidify. It was then concentrated under reduced pressure to afford an oily solid (60.2 g). After addition of a 3:1 mixture of heptane and diethyl ether (300 mL) and vigorous stirring for 10 minutes, filtration afforded the product as an off-white solid. Yield: 28.0 g, 219 mmol, 37%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (br q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

*Step 2. Synthesis of 2,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl trifluoromethanesulfonate (**C43**).*

Trifluoromethanesulfonic anhydride (23.7 mL, 140 mmol) was added portion-wise to a solution of **C42** (15.0 g, 117 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (99%, 24.8 mL, 140 mmol) in dichloromethane (500 mL) at –20 °C, at a rate sufficient to maintain the internal reaction temperature below –10 °C. The reaction mixture was allowed to warm gradually from –20 °C to 0 °C over 5 hours. It was then passed through a plug of silica gel, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in diethyl ether and filtered; the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 17% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a pale yellow oil. Yield: 21.06 g, 80.94 mmol, 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09-5.16 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.56 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

*Step 3. Synthesis of 2-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**C44**).*

Benzyl 4-bromo-3-methylphenyl ether was converted to the product using the method described for synthesis of **C33** in Example 12. The product was isolated as a yellow gel. Yield: 15 g, 46 mmol, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.76-6.82 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

*Step 4. Synthesis of 4-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one (**C45**).*

Compound **C43** (5.0 g, 19 mmol), **C44** (7.48 g, 23.1 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.22 g, 1.92 mmol), and sodium carbonate (4.07 g, 38.4 mmol) were combined in 1,4-dioxane (100 mL) and water (5 mL), and heated at reflux for 2 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel chromatography (Eluents: 10:1, then 5:1 petroleum ether / ethyl acetate) provided the product as a white solid. Yield: 5.8 g, 19 mmol, 100%. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.98 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.94 (br d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.88 (br dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (qq, *J*=6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

*Step 5. Synthesis of 4-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-5-hydroxy-3,5-dimethylfuran-2(5H)-one (**C46**).*

A solution of **C45** (5.4 g, 18 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (13.3 g, 87.4 mmol) in acetonitrile (100 mL) was cooled to −60 °C. Oxygen was bubbled into the reaction mixture for 20 minutes at −60 °C; the solution was then stirred at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified via silica gel chromatography (Eluent: 5:1 petroleum ether / ethyl acetate) to provide the product as a colorless oil. Yield: 3.5 g, 11 mmol, 61%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), characteristic peaks: δ 7.33-7.49 (m, 5H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

*Step 6. Synthesis of 5-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one (**C47**).*

A mixture of **C46** (3.5 g, 11 mmol) and hydrazine hydrate (85% in water, 1.9 g, 32 mmol) in *n*-butanol (60 mL) was heated at reflux for 18 hours. After removal of volatiles under reduced pressure, the residue was stirred with ethyl acetate (20 mL) for 30 minutes, whereupon filtration provided the product as a white solid. Yield: 2.0 g, 6.2 mmol, 56%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

*Step 7. Synthesis of 5-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (**C48**).*

A mixture of **C47** (17.8 g, 55.6 mmol), 3,4-dihydro-2*H*-pyran (233 g, 2.77 mol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (2.1 g, 11 mmol) in tetrahydrofuran (600 mL) was heated at reflux for 18 hours. Triethylamine (10 mL, 72 mmol) was added, and the mixture was concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 0% to 25% ethyl acetate in petroleum ether) afforded the product as a solid, presumed to be a mixture of diastereomeric atropisomers from its ^{1}H NMR spectrum. Yield: 20 g, 49 mmol, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), characteristic peaks: δ 7.32-7.50 (m, 5H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.15 (br d, *J*=10.3 Hz, 1H),

5.08 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.01 and 2.04 (2 s, total 3H), 1.97 and 1.98 (2 s, total 3H), 1.89 and 1.89 (2 s, total 3H).

*Step 8. Synthesis of 5-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (**C49**).*

Palladium (10% on carbon, 1.16 g, 1.09 mmol) was added to a solution of **C48** (1.17 g, 3.63 mmol) in methanol (30 mL) and ethyl acetate (10 mL), and the mixture was hydrogenated (50 psi) on a Parr shaker for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, and the filter pad was rinsed with ethyl acetate; the combined filtrates were concentrated *in vacuo* and triturated with heptane, affording the product as a white solid, judged to be a mixture of diastereomeric atropisomers from its ^{1}H NMR spectrum. Yield: 1.01 g, 3.21 mmol, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), characteristic peaks: δ 6.74-6.85 (m, 3H), 6.12-6.17 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.99 and 2.01 (2 s, total 3H), 1.97 and 1.98 (2 s, total 3H), 1.89 and 1.89 (2 s, total 3H).

*Step 9. Synthesis of 5-{4-[[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (**C50**).*

Compound **C49** was reacted with 2-chloro-3-(difluoromethyl)pyridine using the method described for synthesis of **C8** in Examples 3 and 4. The product was obtained as a white solid, presumed to be a mixture of diastereomeric atropisomers from its ^{1}H NMR spectrum. Yield: 17.5 g, 39.6 mmol, 82%. LCMS *m/z* 358.2 [(M - tetrahydropyran)+1]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.35 (m, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{H-F}=54.5 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 5.92-5.98 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.02 and 2.03 (2 br s, total 3H), 1.93-2.0 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H).

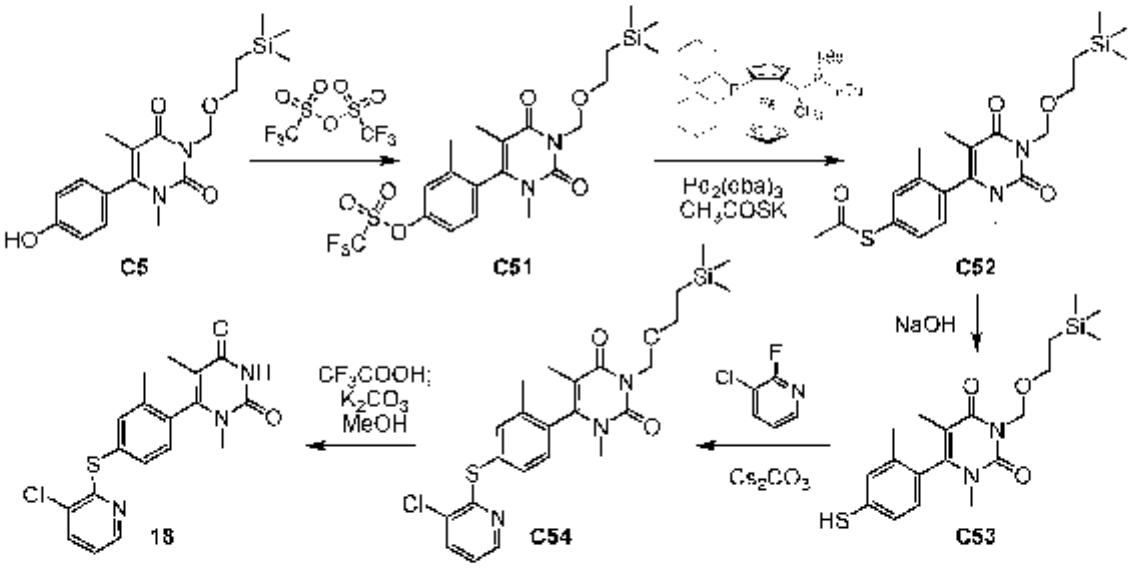
*Step 10. Synthesis of (+)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one (**16**) and (-)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2H)-one (**17**).*

Hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 198 mL, 792 mmol) was added to a solution of **C50** (17.5 g, 39.6 mmol) in dichloromethane (200 mL) and 1,4-dioxane (200 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After solvents had been removed *in vacuo*, the residue was suspended in diethyl ether (200 mL) and slowly treated with a half-saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The suspension was vigorously stirred for 15 minutes, then filtered; the collected solid was washed twice with water and twice with diethyl ether. The solid was then suspended in ethanol (200 mL), concentrated to dryness, resuspended in ethanol (200 mL) and concentrated once more. The residue was similarly treated with diethyl ether and with heptane to afford the racemic product as a white solid. Yield: 12.0 g, 33.6 mmol, 85%. LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.82 (br s, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.29 (t, J_{H-F}=54.2 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). Separation of the

racemate into its component atropenantiomers was carried out via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 μm; Eluent: 85:15 carbon dioxide / methanol). The first-eluting atropenantiomer, obtained as a white solid that exhibited a positive (+) rotation, was designated as Example **16**. Yield: 5.22 g, 14.6 mmol, 37%. The second-eluting atropenantiomer, also obtained as a white solid but with a negative (-) rotation, was designated as Example **17**. Yield: 5.31 g, 14.8 mmol, 37%. **16**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). **17**: LCMS *m/z* 358.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23-8.27 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.26 (dd, *J*=7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.12 (t, J_{HF}=55 Hz, 1H), 2.09 (br d, *J*=0.5 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

Example 18

*6-{4-[(3-Chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**18**)*



*Step 1. Synthesis of 4-(3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-3-methylphenyl trifluoromethanesulfonate (**C51**).*

Trifluoromethanesulfonic anhydride (1.3 g, 4.6 mmol) was slowly added to a 0 °C solution of **C5** (600 mg, 1.6 mmol) in pyridine (15 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After solvent had been removed under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 5% to 17% ethyl acetate in petroleum ether) to afford the product as a yellow oil. Yield: 790 mg, 1.55 mmol, 97%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 5.50 (AB quartet, J_{AB}=9.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.1 Hz, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

*Step 2. Synthesis of S-[4-(3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-3-methylphenyl] ethanethioate (**C52**).*

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (27 mg, 29 μmol) and (*R*)-(-)-**1**-[(*S*$_P$)-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]ethyldi-*tert* butylphosphine (Josiphos ligand, 33 mg, 60 μmol) were added to a solution of **C51** (305 mg, 0.600 mmol) in degassed toluene (7 mL), and the mixture was stirred for 5 minutes at room temperature. Potassium thioacetate (274 mg, 2.40 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 120 °C for 24 hours. It was then filtered through a pad of diatomaceous earth, and the pad was washed with ethyl acetate; the combined filtrates were concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 0% to 30% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a brown gum. Yield: 172 mg, 0.396 mmol, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.44 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

*Step 3. Synthesis of 1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-sulfanylphenyl)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C53**).*

A solution of **C52** (300 mg, 0.69 mmol) and potassium hydroxide (168 mg, 2.99 mmol) in a mixture of methanol (10 mL) and water (3 drops) was stirred at room temperature for 3 hours. After neutralization with 1 M aqueous hydrochloric acid, the mixture was concentrated *in vacuo*. Preparative thin layer chromatography on silica gel (Eluent: 3:1 petroleum ether / ethyl acetate) afforded the product as a yellow syrup. Yield: 170 mg, 0.433 mmol, 63% yield.

*Step 4. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C54**).*

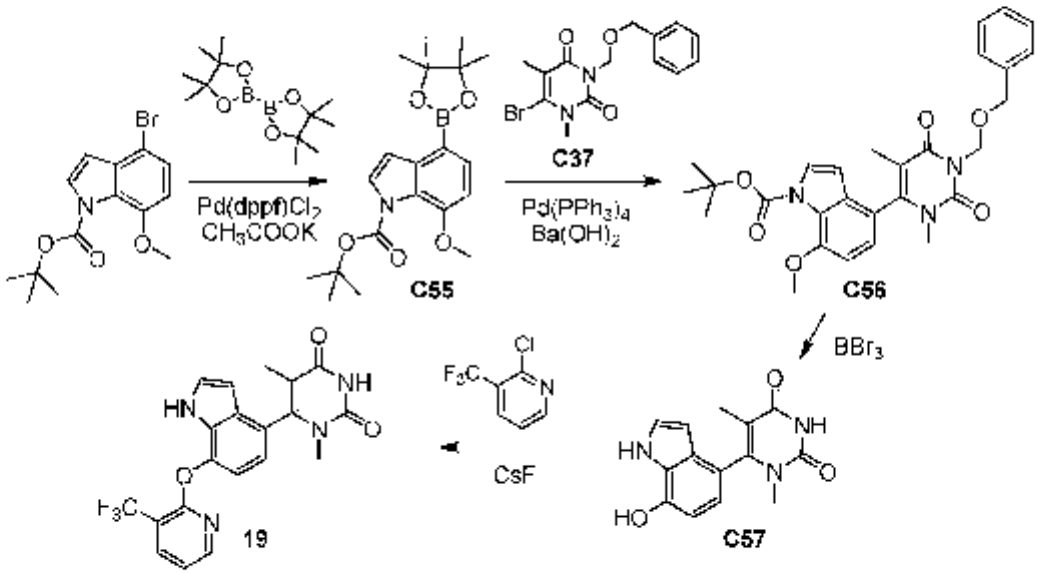
Compound **C53** was reacted with 3-chloro-2-fluoropyridine using the method described for synthesis of **C8** in Examples 3 and 4. The product was obtained as a white solid. Yield: 20 mg, 40 μmol, 40%.

*Step 5. Synthesis of 6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**18**).*

A solution of **C54** (20 mg, 40 μmol) in trifluoroacetic acid (5 mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (5 mL). Potassium carbonate (69 mg, 0.50 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours and filtered; the filtrate was concentrated *in vacuo* and purified via preparative thin layer chromatography on silica gel (Eluent: 1:2 petroleum ether / ethyl acetate) to provide the product as a white solid. Yield: 7.5 mg, 20 μmol, 50%. LCMS *m/z* 374.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H).

Example 19

*1,5-Dimethyl-6-(7-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-4-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**19**)*



Step 1. Synthesis of tert-*butyl 7-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole-1-carboxylate (**C55**).*

To a solution of *tert*-butyl 4-bromo-7-methoxy-1*H*-indole-1-carboxylate (which may be prepared via *tert*-butoxycarbonyl protection of 4-bromo-7-methoxy-1*H*-indole) (1.0 g, 3.1 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) were added 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (1.46 g, 5.75 mmol), potassium acetate (902 mg, 9.19 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), dichloromethane complex (498 mg, 0.610 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 hours at 120 °C, then cooled and filtered; the filtrate was concentrated under reduced pressure and purified via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 6% ethyl acetate in petroleum ether) to afford the product as a yellow solid. Yield: 520 mg, 1.4 mmol, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.37 (s, 12H).

Step 2. Synthesis of tert-*butyl 4-{1-[(benzyloxy)methyl]-3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl}-7-methoxy-1H-indole-1-carboxylate (**C56**).*

To a solution of **C55** (600 mg, 1.6 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) were added **C37** (600 mg, 1.8 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (186 mg, 0.161 mmol) and barium hydroxide (830 mg, 4.8 mmol). The reaction mixture was stirred for 18 hours at 60 °C, then cooled and filtered; the filtrate was concentrated *in vacuo* and subjected to silica gel chromatography (Gradient: 0% to 35% ethyl acetate in petroleum ether), providing the product as a yellow gum. Yield: 310 mg, 0.61 mmol, 38%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, *J*=7 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H, assumed: partially obscured by solvent peak), 6.94 (AB quartet, J_{AB}=8.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.2 Hz, 2H), 6.24 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.63 (AB

quartet, J_{AB}=9.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=6.7 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.64 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-(7-hydroxy-1H-indol-4-yl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**C57**).*

Boron tribromide (1.5 g, 6.0 mmol) was added drop-wise to a -78 °C solution of **C56** (310 mg, 0.61 mmol) in dichloromethane (10 mL), and the reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. After addition of methanol (10 mL) and sodium bicarbonate (1 g), the mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 0% to 4% methanol in dichloromethane) afforded the product as a yellow gum. Yield: 40 mg, 0.15 mmol, 24%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.70 (AB quartet, J_{AB}=7.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=41.9 Hz, 2H), 6.18 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

*Step 4. Synthesis of 1,5-dimethyl-6-(7-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-1H-indol-4-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**19**).*

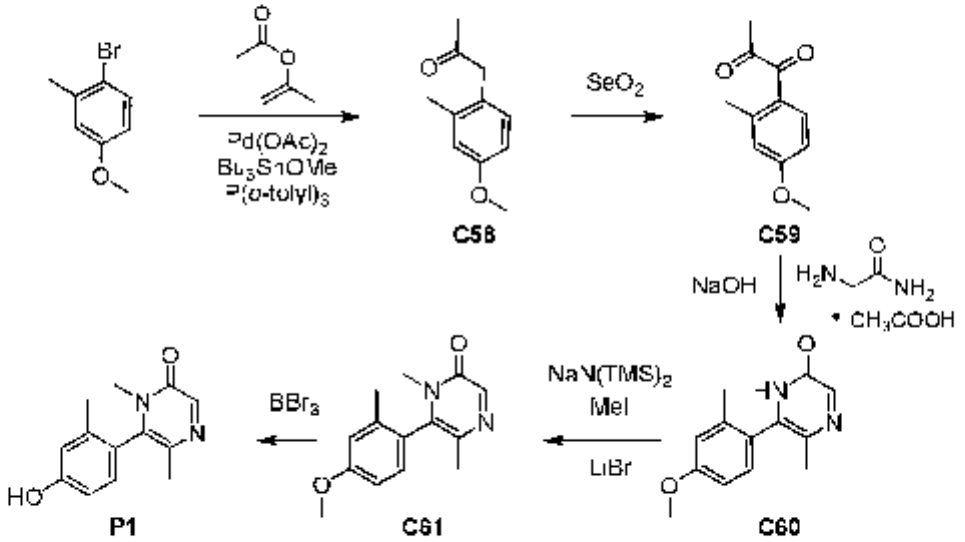
2-Chloro-3-(trifluoromethyl)pyridine (133 mg, 0.733 mmol) and cesium fluoride (12 mg, 79 μmol) were added to a solution of **C57** (20 mg, 74 μmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL). The reaction mixture was stirred for 18 hours at 100 °C, then cooled and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (Eluent: 10:1 dichloromethane / methanol) to provide the product as a white solid. Yield: 9.2 mg, 22 μmol, 30%. LCMS *m/z* 417.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.27 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.28 (br dd, *J*=7, 5 Hz, 1H), 7.01 (AB quartet, J_{AB}=7.9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=4.4 Hz, 2H), 6.35 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

Preparations

Preparations P1 and P2 describe preparations of some starting materials or intermediates used for preparation of certain exemplar compounds of the invention.

Preparation P1

*6-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1H)-one (**P1**)*



*Step 1. Synthesis of 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)propan-2-one (**C58**).*

This experiment was carried out four times. Tributyl(methoxy)stannane (400 g, 1.24 mol), 1-bromo-4-methoxy-2-methylbenzene (250 g, 1.24 mol), prop-1-en-2-yl acetate (187 g, 1.87 mol), palladium(II) acetate (7.5 g, 33 mmol) and tri-*o*-tolylphosphine (10 g, 33 mmol) were stirred together in toluene (2 L) at 100 °C for 18 hours. After it had cooled to room temperature, the reaction mixture was treated with aqueous potassium fluoride solution (4 M, 400 mL) and stirred for 2 hours at 40 °C. The resulting mixture was diluted with toluene (500 mL) and filtered through diatomaceous earth; the filter pad was thoroughly washed with ethyl acetate (2 x 1.5 L). The organic phase from the combined filtrates was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a yellow oil. Combined yield: 602 g, 3.38 mol, 68%. LCMS *m/z* 179.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

*Step 2. Synthesis of 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)propane-1,2-dione (**C59**).*

Compound **C58** (6.00 g, 33.7 mmol) and selenium dioxide (7.47 g, 67.3 mmol) were suspended in 1,4-dioxane (50 mL) and heated at 100 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through diatomaceous earth; the filtrate was concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Eluent: 10% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a bright yellow oil. Yield: 2.55 g, 13.3 mmol, 39%. LCMS *m/z* 193.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.81 (br d, half of AB quartet, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.78 (br dd, half of ABX pattern, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 6-(4-methoxy-2-methylphenyl)-5-methylpyrazin-2(1H)-one (**C60**).*

Compound **C59** (4.0 g, 21 mmol) and glycinamide acetate (2.79 g, 20.8 mmol) were dissolved in methanol (40 mL) and cooled to −10 °C. Aqueous sodium hydroxide solution (12 N, 3.5 mL, 42 mmol) was added, and the resulting mixture was slowly warmed to room temperature. After stirring for 3 days, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water, and 1 M aqueous hydrochloric acid was added until the pH was approximately 7. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was slurried with 3:1 ethyl acetate / heptane, stirred for 5 minutes, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Eluent: ethyl acetate) provided the product as a tan solid that contained 15% of an undesired regioisomer; this material was used without further purification. Yield: 2.0 g. LCMS *m/z* 231.1 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

*Step 4. Synthesis of 6-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1H)-one (**C61**)*

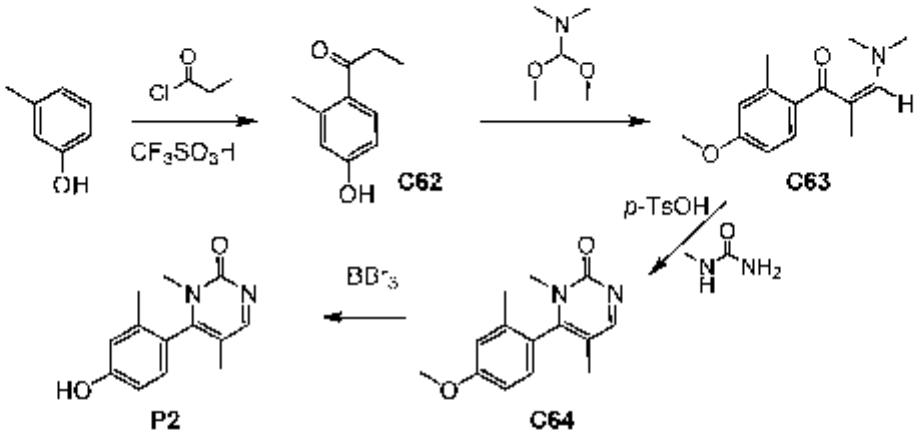
Compound **C60** (from the previous step, 1.9 g) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (40 mL). Lithium bromide (0.86 g, 9.9 mmol) and sodium bis(trimethylsilyl)amide (95%, 1.91 g, 9.89 mmol) were added, and the resulting solution was stirred for 30 minutes. Methyl iodide (0.635 mL, 10.2 mmol) was added and stirring was continued at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with water and brought to a pH of approximately 7 by slow portion-wise addition of 1 M aqueous hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed several times with water, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Silica gel chromatography (Gradient: 75% to 100% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a viscous orange oil. Yield: 1.67 g, 6.84 mmol, 33% over two steps. LCMS *m/z* 245.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H).

*Step 5. Synthesis of 6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1H)-one (**P1**).*

To a −78 °C solution of **C61** (1.8 g, 7.4 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added a solution of boron tribromide in dichloromethane (1 M, 22 mL, 22 mmol). The cooling bath was removed after 30 minutes, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. The reaction was cooled to −78 °C, and methanol (10 mL) was slowly added; the resulting mixture was gradually warmed to room temperature. After the solvent had been removed *in vacuo*, methanol (20 mL) was added, and the mixture was again concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate (300 mL) and water (200 mL), the aqueous layer was brought to pH 7 via portion-wise addition of saturated aqueous sodium carbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water and with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the product as a light tan solid. Yield: 1.4 g, 6.0 mmol, 81%. LCMS *m/z* 231.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.85 (br dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Preparation P2

*6-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-one (**P2**)*



*Step 1. Synthesis of 1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)propan-1-one (**C62**).*

3-Methylphenol (9.0 g, 83 mmol) was combined with trifluoromethanesulfonic acid (90 mL), cooled to -10 °C, and treated in a drop-wise manner with propanoyl chloride (7.7 g, 83 mmol). The reaction mixture was stirred at –10 °C for 3 hours and then at room temperature for 18 hours, whereupon it was poured into ice water (600 mL). The resulting solid was collected via filtration and purified by silica gel chromatography (Gradient: 5% to 70% ethyl acetate in petroleum ether) to afford the product as an off-white solid. Yield: 6.7 g, 41 mmol, 49%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 2.92 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

*Step 2. Synthesis of 3-(dimethylamino)-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-methylprop-2-en-1-one (**C63**).*

This experiment was carried out in four batches. A mixture of **C62** (1.0 g, 6.1 mmol) and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (15 mL) was stirred at 130 °C for 30 hours. The four reaction mixtures were combined and concentrated to dryness, providing the product as a dark oil. This was used for the next step without further purification. Yield: 5.0 g, 21 mmol, 86%.

*Step 3. Synthesis of 6-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-one (**C64**).*

This experiment was carried out in two batches. A mixture of **C63** (from the previous step, 2.5 g, 11 mmol), 1-methylurea (1.35 g, 18.2 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (3.13 g, 18.2 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) was heated at reflux for 40 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was mixed with toluene (100 mL), treated with *p*-toluenesulfonic acid (3.13 g, 18.2 mmol) and heated at reflux for another 20 hours. The two crude products were combined and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% methanol in dichloromethane) afforded the product as a brown solid. Yield: 2.5 g, 10 mmol, 45%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (br d, half of AB quartet, *J*=9 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

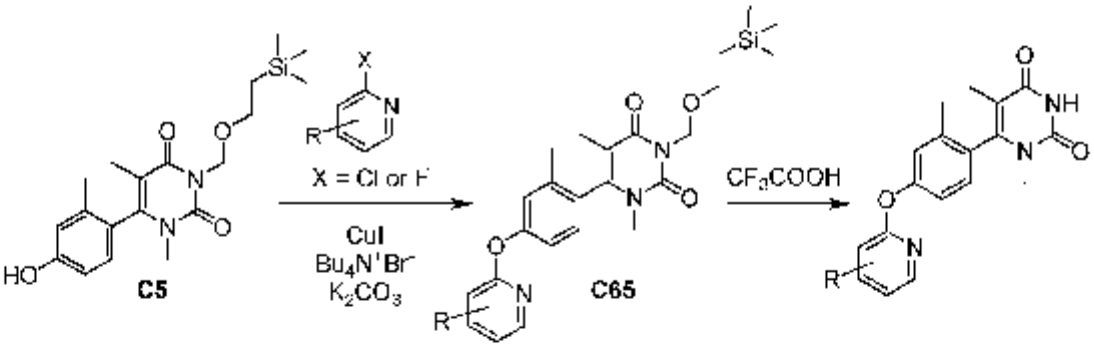
*Step 4. Synthesis of 6-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidin-2(1H)-one (**P2**).*

To a −70 °C solution of **C64** (2.5 g, 10 mmol) in dichloromethane (100 mL) was added boron tribromide (17.9 g, 71.4 mmol) drop-wise. The reaction mixture was stirred at −60 °C to −70 °C for 1 hour and then at room temperature for 18 hours, whereupon it was cooled to −60 °C and quenched with methanol. Water (100 mL) was added, and the mixture was adjusted to a pH of 6 via slow addition of solid sodium bicarbonate. The mixture was extracted with dichloromethane (100 mL) and with ethyl acetate (5 x 100 mL); the combined organic layers were dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate (4:1, 40 mL) and the solid was collected by filtration to afford the product as a yellow solid. Yield: 2.2 g, 9.5 mmol, 95%. LCMS *m/z* 231.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88-6.91 (br s, 1H), 6.87 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Method A

Method A describes a specific method for preparations of certain exemplar compounds of the invention.

Preparation of 1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(substituted pyridin-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones



*Step 1. Synthesis of 1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(substituted pyridin-2-yloxy)phenyl]-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones (**C65**).*

A solution of **C5** in *N,N*-dimethylformamide (0.33 M, 300 µL, 100 µmol) was combined in a reaction vial with the appropriately substituted 2-chloropyridine or 2-fluoropyridine (100 µmol). Potassium carbonate (300 µmol), copper(I) iodide (10 µmol) and tetrabutylammonium bromide (20 µmol) were added under nitrogen, and the vial was capped and shaken at 130 °C for 16 hours. Solvent was removed using a SpeedVac® concentrator, and the residue was partitioned between ethyl acetate (1 mL) and water (1 mL); the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 1 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide the crude product, which was used directly in the following step.

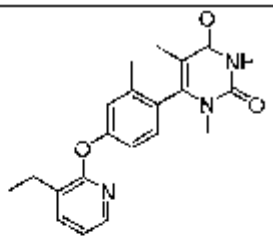
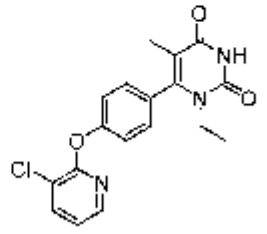
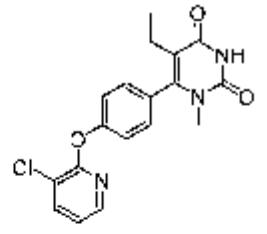
Step 2. Synthesis of 1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(substituted pyridin-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones.

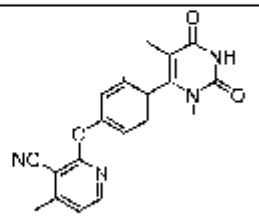
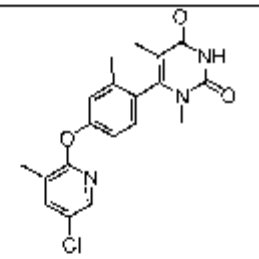
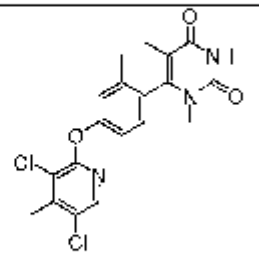
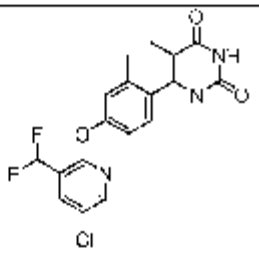
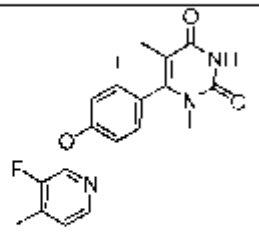
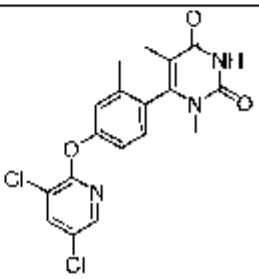
The 1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(substituted pyridin-2-yloxy)phenyl]-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**C65**) from the previous step was

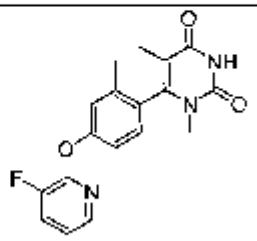
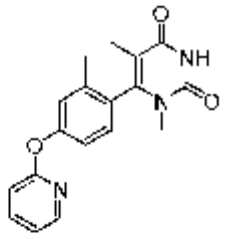
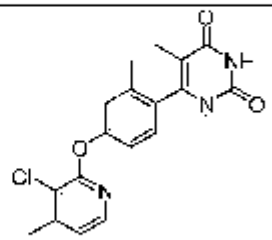
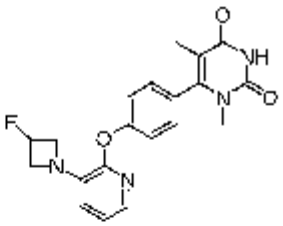
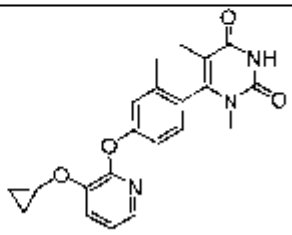
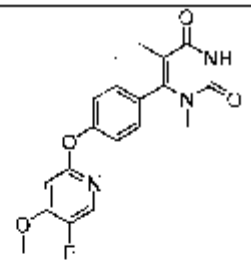
dissolved in a mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid (4:1, 1 mL), and the reaction vial was capped and shaken at 30 °C for 16 hours. After removal of solvents, the product was purified by high-performance liquid chromatography using one of the following systems: a) DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm; Mobile phase A: water containing 0.225% formic acid; Mobile phase B: acetonitrile containing 0.225% formic acid; Gradient: 35% to 70% B; b) Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Mobile phase A: aqueous ammonium hydroxide, pH 10; Mobile phase B: acetonitrile; Gradient: 35% to 75% B.

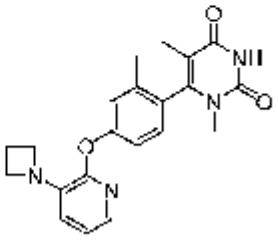
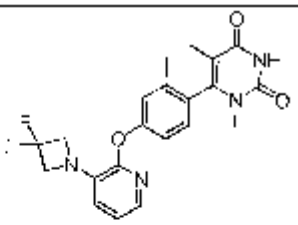
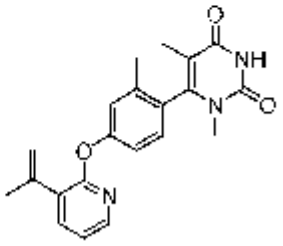
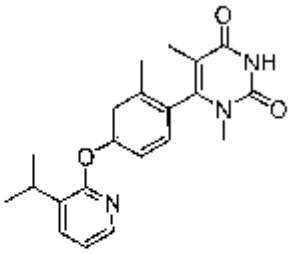
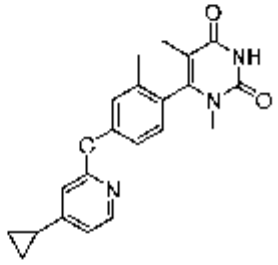
Table 1 below lists some additional exemplar compounds of invention (Examples 20-81) that were made using methods, intermediates, and preparations described herein.

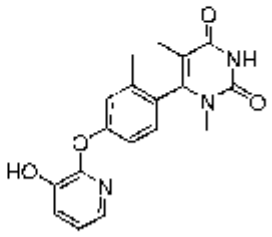
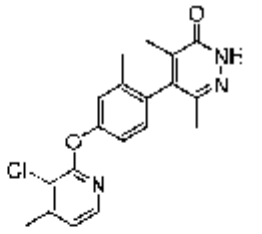
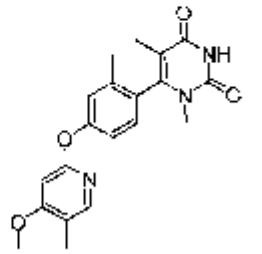
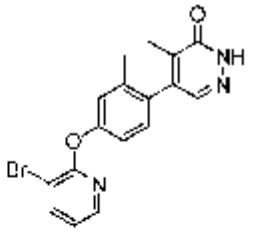
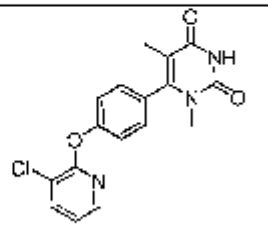
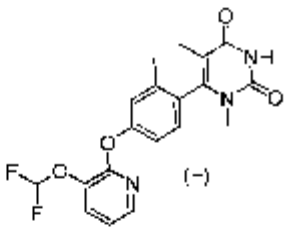
Table 1. Examples 20 – 81 (including Method of Synthesis and Physicochemical Data).

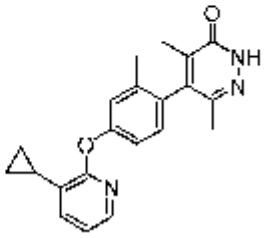
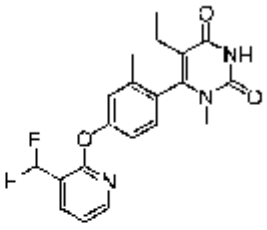
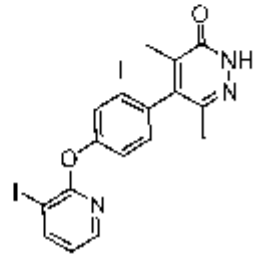
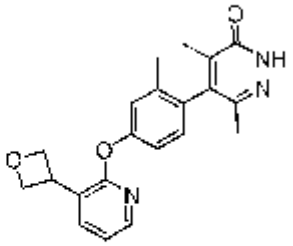
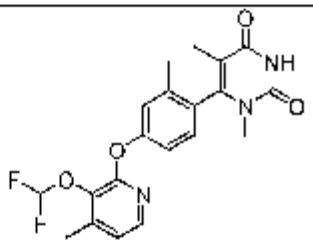
Example Number	Structure	Method of Synthesis: Example Number; Source of Non-commercial Starting Materials	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); LCMS, observed ion *m/z* $[M+H]^+$ or HPLC retention time (minutes); LCMS *m/z* $[M+H]^+$ (unless otherwise indicated)
20		Ex **1** & 2; **C5**	8.25 (br s, 1H), 8.06 (br d, *J*=4 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); 352.2
21		Ex 5; **C11**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.98 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.37 (AB quartet, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.9 Hz, 4H), 7.18 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.63 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.08 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); 358.0, 360.0
22		Ex 6; **C18**[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (br AB quartet, J_{AB}=8.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.11 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); 357.9

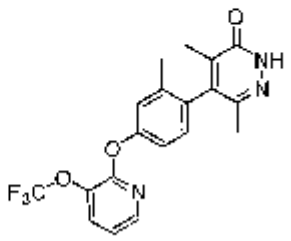
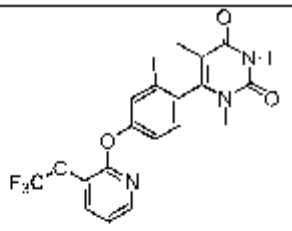
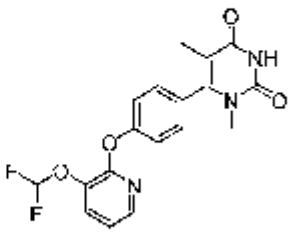
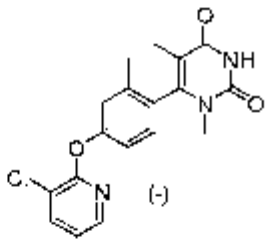
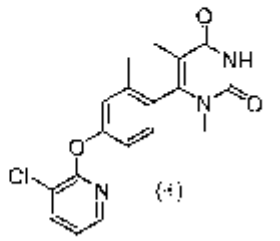
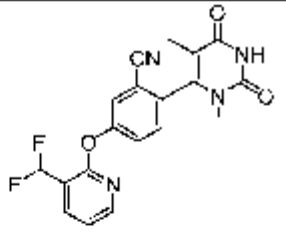
23		Method A	2.28 minutes[4]; 363
24		Method A	2.67 minutes[4]; 372
25		Method A	2.49 minutes[5]; 406
26		Method A	3.00 minutes[6]; 408
27		Method A	2.42 minutes[4]; 356
28		Method A	3.06 minutes[6]; 392

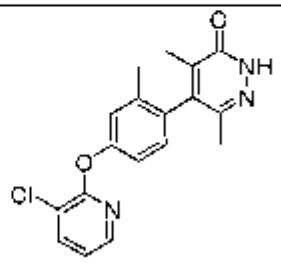
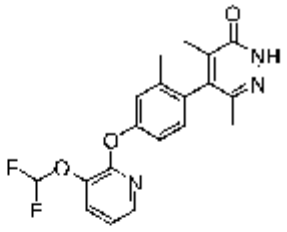
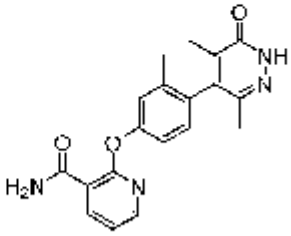
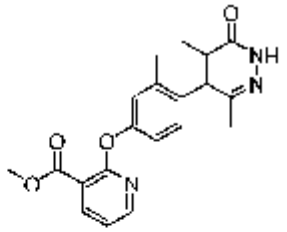
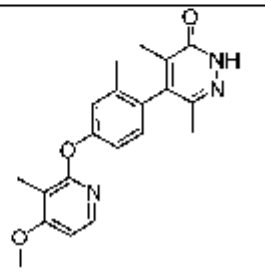
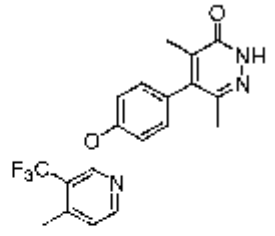
29		Ex 5; **C5**	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (br d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.72 (br dd, *J*=9.3, 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 341.9
30		Ex 5: **C5**	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.19 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 323.9
31		Ex 5: **C5**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.11 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48 (s, 3H); 372.1, 374.1
32		Ex **1** & 2; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.28-5.49 (m, J_{HF}=57.6 Hz, 1H), 4.33 (br ddd, *J*=19.4, 9.4, 5.8 Hz, 2H), 4.04 (br ddd, *J*=23.8, 9.3, 3.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 397.0
33		Ex **1** & 2; **C5**[8]	8.12 (br s, 1H), 7.81 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 0.85-0.90 (m, 4H); 380.0
34		**C5**[9,10,11]	8.35 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (s, 3H); 372.0

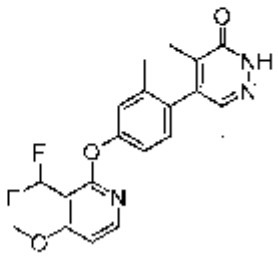
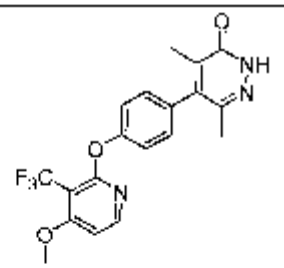
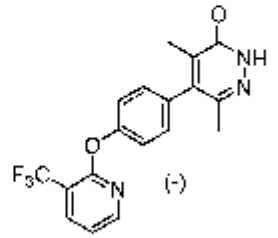
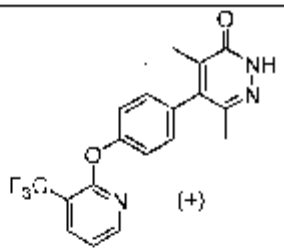
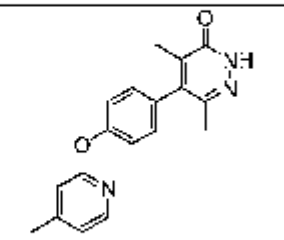
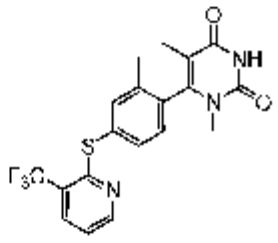
35		Ex **1** & **2**; **C5**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.01 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 3.02 (br s, 3H), 2.34 (quintet, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); 379.1
36		Ex **1** & **2**; **C5**[7]	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (dd, *J*=4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 4.37 (t, *J*=12.0 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 415.0
37		**C5** [2, 5,11]	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (dd, *J*=4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 6H), 1.63 (s, 3H), 364.1
38		Ex **37**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), characteristic peaks: δ 7.97 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=7.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); 366.0
39		Ex **1** & **2**; **C5**[4]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.08 (br dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=5.4, 1.4 Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H); 364.0

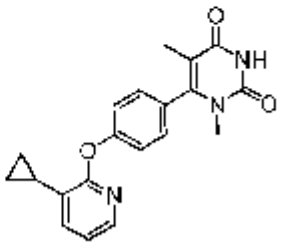
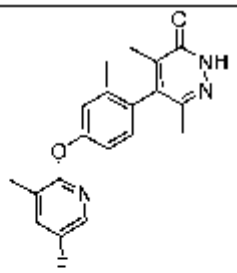
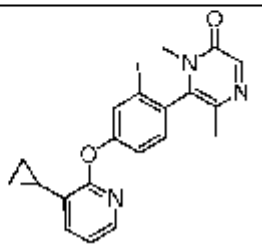
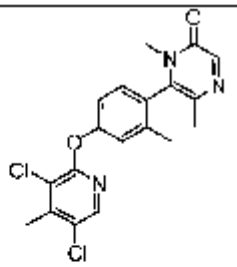
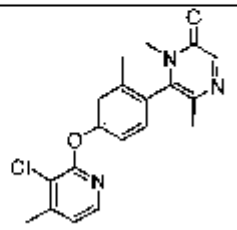
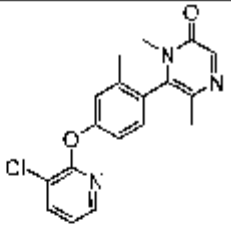
40		Ex 9 & 10; **C27**[15]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.32 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.00 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); 340.1
41		Ex 16 & 17; **C49**[16]	7.95 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.14 (br d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.10 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dq, *J*=4.9, 0.6 Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 356.2, 358.2
42		Ex 5; **C5**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.79 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 2.13 (br s, 3H), 1.62 (s, 3H); 368.0
43		Ex 16 & 17; **C49**	8.13 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 386.1, 388.0
44		Ex 5; **C3**[17]	8.07 (dd, *J*=4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (br AB quartet, J_{AB}=8.6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=28.4 Hz, 4H), 7.17 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 343.9
45		Ex 5; **C27, C36**[13,19]	8.29 (br s, 1H), 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (t, J_{HF}=73.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.68 (s, 3H); 390.1

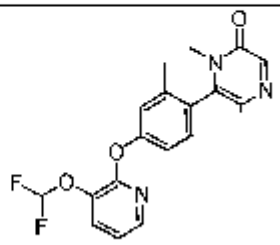
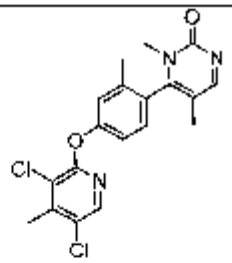
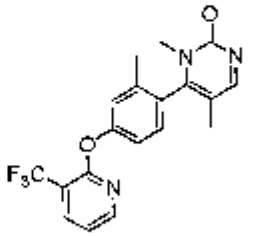
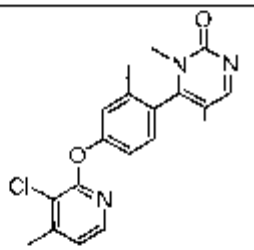
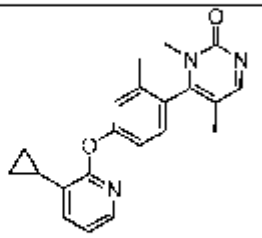
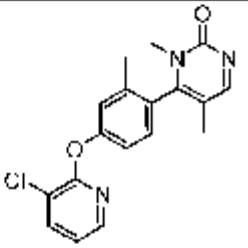
46		Ex 16 & 17; **C49**[20]	10.15 (br s, 1H), 8.02 (dd, *J*=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.11 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.07 (br dd, *J*=8, 2 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.74-0.79 (m, 2H); 348.0
47		Ex 12; **C17**, **C33**	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.36 (m, 1H), 8.13 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.28 (t, J_{HF}=54 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.83-2.86 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); 388.1
48		Ex 16 & 17; **C49**	10.43 (br s, 1H), 8.19 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.03 (d, half of AB quartet, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 433.9
49		Ex 16 & 17; **C49**[21]	10.64 (br s, 1H), 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.78 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=7, 5 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.00 (d, half of AB quartet, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=8.4, 5.9 Hz, 2H), 4.93 (dd, *J*=7.0, 6.3 Hz, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 364.0
50		Ex 9 & 10; **C27**[22]	8.21 (br s, 1H), 7.93 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.99 (br d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J_{HF}=75.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 404.2

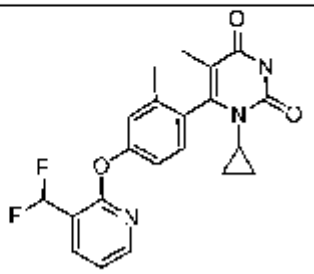
51		Ex 16 & **17**; **C49**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (br dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 392.1
52		Ex 9 & 10; **C27**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.15 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); 408.1
53		Ex 9 & 10; **C36**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H) 7.76 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.36 (br AB quartet, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=23.2 Hz, 4H), 7.22 (dd, *J*=7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J_{H-F}=73.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); 376.0
54		Ex 9 & 10; **C27**[23]	11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
55		Ex 9 & 10; **C27**[23]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (br dd, *J*=8, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H), 1.48 (s, 3H); 358.1, 360.2
56		Ex 9 & 10; **C26**[24]	2.56 minutes[25]; 385.1

57		Ex 16 & **17**; **C49**	10.88 (br s, 1H), 8.09 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.12 (br dd, *J*=8. 2 Hz. 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 342.2
58		Fx 16 & 17; **C49**, **C36**	10.32 (br s, 1H). 8.06 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J_{HF}=73.7 Hz, 1H), 2.08 (s. 3H), 1.99 (s. 3H). 1.94 (s, 3H): 374.2
59		Fx 16 & 17; **C49**[e]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (dd, *J*=7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J*=5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H), 1.95 (br s, 3H); 351.1
60		Ex 16 & 17[z]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=4.9, 2.0 Hz. 1H), 7.24 (dd. *J*=7.6, 4.9 Hz, 1H). 7.13-7.16 (m, 1H). 7.11 (d, half of AB quartet. *J*=8.0 Hz, 1H), 7.08 (br dd. half of ABX pattern, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). 1.90 (s, 3H); 366.1
61		Fx **1** & 2; **C49**[ff,gg]	10.17 (br s, 1H), 8.02 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.65 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (s. 3H). 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); 352.0
62		Ex 16 & 17; **C49**[jj]	10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m. 1H). 7.05 (AB quartet, downfield doublet is broadened, J_{AB}=8.5 Hz. $\Delta\nu_{AB}$=23.3 Hz. 2H). 6.95 (br d. *J*=5.0 Hz, 1H), 2.56-2.61 (m. 3H). 2.08 (s, 3H). 1.99 (s, 3H). 1.95 (br s. 3H); 390.3

63		Ex 16 & 17; **C49**[31]	10.3 (v br s, 1H), 8.17 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=53.7 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.09 (br dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); 388.2
64		Ex 1 & 2; **C49**[32,33]	8.19 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.08 (br dd, half of ABX pattern, *J*=8, 2 Hz, 1H), 7.01 (d, half of AB quartet, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); 406.2
65		Ex 1 & 2; **C49**[34,35]	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
66		Ex 1 & 2; **C49**[37,38]	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 7.28 (ddq, *J*=7.6, 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); 376.2[36]
67		Ex 16 & 17	H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 308.1
68		Ex 18; **C53**	8.50 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.94 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.21 (br dd, *J*=8, 5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.67 (s, 3H); 408.1

69		Ex 13; **C37**, **C6**[37,38]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (dd, J=4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=7.6, 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.30 (br AB quartet, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=44.0 Hz, 4H), 7.12 (ddd, J=7.5, 4.9, 0.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.00-1.05 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H); 350.2
70		Ex **1** & **2**; **C49**[23,40]	2.80 minutes[25]; 340.3
71		Ex **1** & **2**; **P1**, **C6**[41]	3.13 minutes[6]; 348
72		Ex **1** & **2**; **P1**[11]	3.34 minutes[42]; 390
73		Ex **1** & **2**; **P1**[11]	3.17 minutes[6]; 356
74		Ex **1** & **2**; **P1**[11]	3.03 minutes[6]; 342

75		Ex **1** & 2; **P1, C36**[41]	2.97 minutes[6]; 374
76		Ex **1** & 2; **P2**[41]	3.06 minutes[12]; 390
77		Ex **1** & 2; **P2**[41]	2.95 minutes[6]; 376
78		Ex **1** & 2; **P2**[41]	2.96 minutes[6]; 356
79		Ex **1** & 2; **P2. C6**[41]	2.91 minutes[6]; 348
80		Ex **1** & 2; **P2**[41]	2.81 minutes[6]; 342

81		Ex **12**; **C33**[13]	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31(d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (br dd, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.4-0.6 (m, 4H).

1. In this case, reaction with the chloropyridine was carried out using tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) and potassium *tert*-butoxide in toluene at elevated temperature.

2. Compound **C11** was reacted with (4-hydroxyphenyl)boronic acid, under the conditions described for the synthesis of **C12** in Example 5, to provide 1-ethyl-6-(4-hydroxyphenyl)-5-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

3. Compound **C18** was reacted with (4-hydroxyphenyl)boronic acid, under the conditions described for the synthesis of **C19** in Example 6, to provide 5-ethyl-6-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

4. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 μm. Mobile phase A: 0.05% ammonium hydroxide in water; Mobile phase B: acetonitrile. Gradient: 0 to 0.5 minutes, 5% B; 0.5 to 3.4 minutes, linear from 5% to 100% B. Flow rate: 0.8 mL/minute.

5. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 μm. Mobile phase A: 0.0375% trifluoroacetic acid in water; Mobile phase B: 0.01875% trifluoroacetic acid in acetonitrile. Gradient: 0 to 0.5 minutes, 25% B; 0.5 to 3.5 minutes, linear from 25% to 100% B. Flow rate: 0.8 mL/minute.

6. Identical to footnote 5, except that the gradient used was: 0 to 0.6 minutes, linear from 1% to 5% B; 0.6 to 4.0 minutes, linear from 5% to 100% B.

7. The requisite 2-chloropyridine was prepared via reaction of 2-chloro-3-iodopyridine with a salt of the appropriate azetidine, using palladium(II) acetate, 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane) (BINAP) and cesium carbonate in toluene at elevated temperature.

8. Reaction of 2-chloropyridin-3-ol with bromocyclopropane, in the presence of cesium carbonate in *N*,*N*-dimethylacetamide at 150 °C, afforded 2-chloro-3-(cyclopropyloxy)pyridine.

9. Reaction of 2-chloro-5-fluoropyridin-4-ol with iodomethane and silver carbonate provided 2-chloro-5-fluoro-4-methoxypyridine.

10. The reaction between phenol **C5** and the chloropyridine was effected via reaction with copper(I) iodide and cesium carbonate in pyridine at 120 °C.

11. Deprotection was carried out according to Example 5.

12. Reaction of ethyl 2-chloropyridine-3-carboxylate with methylmagnesium iodide yielded 2-(2-chloropyridin-3-yl)propan-2-ol.

13. Olefin reduction was effected via hydrogenation using palladium on carbon and *N*,*N*-diisopropylethylamine in methanol.

14. In this case, reaction with the chloropyridine was carried out using 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) in place of di-*tert*-butyl[3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri(propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphane.

15. 1-(2-Chloropyridin-3-yl)ethanone was converted to 2-chloro-3-(1,1-difluoroethoxy)pyridine using the method of D. B. Horne et al., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5452-5455. Upon deprotection, the difluoroethoxy group was also cleaved.

16. In this case, cesium fluoride was used in place of cesium carbonate in the reaction of the chloropyridine with phenol **C49**.

17. Compound **C3** was reacted with (4-hydroxyphenyl)boronic acid, under the conditions described for preparation of **C4** in Examples 1 and 2, to afford 6-(4-hydroxyphenyl)-1,5-dimethyl-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

18. In this case, the deprotection was carried out in trifluoroacetic acid at 100 °C.

19. The racemic product was separated into its atropenantiomers via high-performance liquid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 μm; Gradient: ethanol in heptane). This Example was the first-eluting atropenantiomer, and exhibited a positive (+) rotation.

20. Compound **C49** was reacted with 2-chloro-3-iodopyridine to afford 5-{4-[(3-iodopyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)pyridazin-3(2*H*)-one; subsequent Suzuki reaction with cyclopropylboronic acid provided 5-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)pyridazin-3(2*H*)-one. Deprotection in this case was carried out with trifluoroacetic acid rather than hydrochloric acid.

21. The requisite 2-chloro-3-(oxetan-3-yl)pyridine was prepared from (2-chloropyridin-3-yl)boronic acid using the method reported by M. A. J. Duncton et al., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3259-3262.

22. 2-Chloro-3-(difluoromethoxy)-4-methylpyridine was prepared from 2-chloro-4-methylpyridin-3-ol using conditions reported by L. F. Frey et al., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6363-6373.

23. The racemic product was separated into its component atropenantiomers using chiral separation. Conditions for analytical HPLC. Column: Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm; Mobile phase A: Heptane; Mobile phase B: Ethanol; Gradient: 5.0% to 95% B, linear over 12 minutes; Flow rate: 28 mL/minute. The first-eluting atropenantiomer, which exhibited a positive (+) rotation, was designated as Example 55; the second-eluting one, which gave a negative (-) rotation, was designated as Example 54.

24. The requisite 2-[1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl]-5-hydroxybenzonitrile was prepared via reaction of **C26** with 5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile, mediated by chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) and potassium phosphate.

25. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: 5.0% to 95% B, linear over 4.0 minutes; Flow rate: 2 mL/minute.

26. Reaction of **C49** with methyl 2-chloropyridine-3-carboxylate afforded methyl 2-{4-[3,5-dimethyl-6-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl]-3-methylphenoxy}pyridine-3-carboxylate; the ester group was converted to an amide via subjection to ammonium hydroxide in methanol at elevated temperature, to provide 2-{4-[3,5-dimethyl-6-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl]-3-methylphenoxy}pyridine-3-carboxamide.

27. Methyl 2-{4-[3,5-dimethyl-6-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl]-3-methylphenoxy}pyridine-3-carboxylate (see footnote 26) was deprotected to afford this Example.

28. 2,4-Dichloro-3-methylpyridine was converted to 2-chloro-4-methoxy-3-methylpyridine via reaction with sodium hydride / methanol.

29. In this case, the deprotection was carried out with trifluoroacetic acid in dichloromethane at room temperature.

30. The requisite 2-chloro-4-methyl-3-(trifluoromethyl)pyridine was prepared via reaction of 2-chloro-3-iodo-4-methylpyridine with methyl difluoro(fluorosulfonyl)acetate and copper(I) iodide in *N,N*-dimethylformamide at 90 °C.

31. Reaction of 2-chloro-4-methoxypyridine-3-carbaldehyde with (diethylamino)sulfur trifluoride afforded 2-chloro-3-(difluoromethyl)-4-methoxypyridine.

32. Reaction of 2,4-dichloro-3-iodopyridine with sodium methoxide in methanol provided 2-chloro-3-iodo-4-methoxypyridine; this material was converted to 2-chloro-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridine as described in footnote 30.

33. The final deprotection was carried using hydrogen chloride in methanol, at room temperature.

34. Deprotection was carried out using the method described in Examples 16 and 17.

35. Separation of atropenantiomers was carried out via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AS-H, 5 µm; Eluent: 85:15 carbon dioxide / methanol). The first-eluting atropenantiomer exhibited a positive (+) rotation, and was designated as Example 66. The second-eluting atropenantiomer displayed a negative (-) rotation, and was designated as Example 65.

36. In this case, mass spectrometry data was obtained on the racemate, prior to separation of the atropenantiomers.

37. Compound **C37** was reacted with (4-hydroxyphenyl)boronic acid, using the method described for preparation of **C4** in Examples 1 and 2, to afford 3-[(benzyloxy)methyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

38. Conditions for reaction of the phenol with the chloropyridine were similar to those used for synthesis of **C7** in Examples 1 and 2.

39. After the coupling reaction, the reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried with sodium sulfate and concentrated *in vacuo*; this material was deprotected with hydrogen chloride in 1,4-dioxane.

40. Purification was effected via reversed phase high-performance liquid chromatography. Column: Waters Sunfire C18, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: 30% to 50% B.

41. Purification was carried out via reversed phase high-performance liquid chromatography using an appropriate gradient in one of the following systems: a) Column: Agela Durashell C18, 5 µm; Mobile phase A: ammonium hydroxide in water, pH 10; Mobile phase B: acetonitrile; b) Column: Phenomenex Gemini, 10 µm; Mobile phase A: ammonium hydroxide in water, pH 10; Mobile phase B: acetonitrile; c) Column: Phenomenex Gemini, 8 µm; Mobile phase A: 0.225% formic acid in water; Mobile phase B: acetonitrile; d) Column: YMS C18, 5 µm; Mobile phase A: ammonium hydroxide in water, pH 10; Mobile phase B: acetonitrile.

42. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters XBridge C18, 2.1 × 50 mm, 5 µm. Mobile phase A: 0.0375% trifluoroacetic acid in water; Mobile phase B: 0.01875% trifluoroacetic acid in acetonitrile. Gradient: 0 to 0.5 minutes, 10% B; 0.5 to 4.0 minutes, linear from 10% to 100% B. Flow rate: 0.8 mL/minute.

43. Compound **C33** was reacted with 6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-cyclopropyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, using the method described for Example **12**, to yield Example **81**. The intermediate, 6-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-cyclopropyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, was prepared from commercially available 1-cyclopropyl urea following the methods described for the preparation of **C10** and **C34**.

Example AA: Human D1 Receptor Binding Assay and Data

The affinity of the compounds described herein was determined by competition binding assays similar to those described in Ryman-Rasmussen et al., "Differential activation of adenylate cyclase and receptor internalization by novel dopamine D1 receptor agonists", *Molecular Pharmacology* 68(4):1039-1048 **(2005)**. This radioligand binding assay used [^{3}H]-SCH23390, a radiolabeled **D1** ligand, to evaluate the ability of a test compound to compete with the radioligand when binding to a D1 receptor.

D1 binding assays were performed using over-expressing LTK human cell lines. To determine basic assay parameters, ligand concentrations were determined from saturation binding studies where the K_d for [^{3}H]-SCH23390 was found to be 1.3 nM. From tissue concentration curve studies, the optimal amount of tissue was determined to be 1.75 mg/mL per 96 well plate using 0.5 nM of [^{3}H]-SCH23390. These ligand and tissue concentrations were used in time course studies to determine linearity and equilibrium conditions for binding. Binding was at equilibrium with the specified amount of tissue in 30 minutes at 37 °C. From

these parameters. K values were determined by homogenizing the specified amount of tissue for each species in 50 mM Tris (pH 7.4 at 4 °C) containing 2.0 mM $MgCl_2$ using a Polytron and spun in a centrifuge at 40,000 x g for 10 minutes. The pellet was resuspended in assay buffer [50 mM Tris (pH 7.4@ RT) containing 4 mM $MgSO_4$ and 0.5 mM EDTA]. Incubations were initiated by the addition of 200 µL of tissue to 96-well plates containing test drugs (2.5 µL) and 0.5 nM [^{3}H]-SCH23390 (50 µL) in a final volume of 250 µL. Non-specific binding was determined by radioligand binding in the presence of a saturating concentration of (+)-Butaclamol (10 µM), a D1 antagonist. After a 30 minute incubation period at 37 °C, assay samples were rapidly filtered through Unifilter-96 GF/B PEI-coated filter plates and rinsed with 50 mM Tris buffer (pH 7.4 at 4 °C). Membrane bound [^{3}H]-SCH23390 levels were determined by liquid scintillation counting of the filterplates in Ecolume. The IC_{50} value (concentration at which 50% inhibition of specific binding occurs) was calculated by linear regression of the concentration-response data in Microsoft Excel. K_i values were calculated according to the Cheng-Prusoff equation:

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

where [L] = concentration of free radioligand and K_d = dissociation constant of radioligand for D1 receptor (1.3 nM for [^{3}H]-SCH23390).

Example BB: D1 cAMP HTRF Assay and Data

The D1 cAMP (Cyclic Aderosine Monophosphate) HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence) Assay used and described herein is a competitive immunoassay between native cAMP produced by cells and cAMP labeled with XL-665. This assay was used to determine the ability of a test compound to agonize (including partially agonize) D1. A Mab anti-cAMP labeled Cryptate visualizes the tracer. The maximum signal is achieved if the samples do not contain free cAMP due to the proximity of donor (Eu-cryptate) and acceptor (XL665) entities. The signal, therefore, is inversely proportional to the concentration of cAMP in the sample. A time-resolved and ratiometric measurement (em 665 nm/em 620 nm) minimizes the interference with medium. cAMP HTRF assays are commercially available, for example, from Cisbio Bioassays, IBA group.

Materials and Methods

Materials: The cAMP Dynamic kit was obtained from Cisbio International (Cisbio 62AM4PEJ). Multidrop Combi (Thermo Scientific) was used for assay additions. An EnVision (PerkinElmer) reader was used to read HTRF.

Cell Culture: A HEK293T/hD1#1 stable cell line was constructed internally (Pfizer Ann Arbor). The cells were grown as adherent cells in NuncT$_{500}$ flasks in high glucose DMEM (Invitrogen 11995-065), 10% fetal bovine serum dialyzed (Invitrogen 26400-044), 1x MEM NEAA (Invitrogen 1140, 25 mM HEPES (Invitrogen 15630), 1x Pen/Strep (Invitrogen 15070-

063) and 500 µg/mL Geneticin (Invitrogen 10131-035) at 37 °C and 5% CO_2. At 72 or 96 hours post-growth, cells were rinsed with DPBS, and 0.25% Trypsin-EDTA was added to dislodge the cells. Media was then added and cells were centrifuged and media removed. The cell pellets were re-suspended in Cell Culture Freezing Medium (Invitrogen 12648-056) at a density of 4e7 cells/mL. One mL aliquots of the cells were made in Cryo-vials and frozen at -80 °C for future use in the D1 HTRF assay.

D1 cAMP HTRF assay procedure: Frozen cells were quickly thawed, re-suspended in 50 mL warm media and allowed to sit for 5 min prior to centrifugation (1000 rpm) at room temperature. Media was removed and cell pellet was re-suspended in PBS/0.5 µM IBMX generating 2e5 cells/mL. Using a Multidrop Combi, 5 µL cells/well was added to the assay plate (Greiner 784085), which already contained 5 µL of a test compound. Compound controls [5 µM dopamine (final) and 0.5% DMSO (final)] were also included on every plate for data analysis. Cells and compounds were incubated at room temperature for 30 min. Working solutions of cAMP-D2 and anti-cAMP-cryptate were prepared according to Cisbio instructions. Using Multidrop, 5 µL cAMP-D2 working solution was added to the assay plate containing the test compound and cells. Using Multidrop, 5 µl anti-cAMP-cryptate working solutions was added to assay plate containing test compound, cells and cAMP-D2. The assay plate was incubated for 1 hour at room temperature. The assay plate was read on an EnVision plate reader using Cisbio recommended settings. A cAMP standard curve was generated using cAMP stock solution provided in the Cisbio kit.

Data Analysis: Data analysis was done using computer software. Percent effects were calculated from the compound controls. Ratio EC_{50} was determined using the raw ratio data from the EnVision reader. The cAMP standard curve was used in an analysis program to determine cAMP concentrations from raw ratio data. cAMP EC_{50} was determined using the calculated cAMP data.

Table 2. Biological Data and Compound Name for Examples **1** - **81**.

Example Number	Human D1 Receptor Binding, K_i (nM); Geometric mean of 2-5 determinations (unless otherwise indicated)	Compound Name
1	15.3	(+)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-**1**,5-

		dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
2	3.11	(-)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
3	46.6[a]	(-)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
4	118[a]	(+)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
5	58.0[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
6	33.1[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
7	8.54	(-)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
8	21.0	(+)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
9	120[a]	(+)-6-{4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
10	82.3[a]	(-)-6-{4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
11	10.9[a]	6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
12	55.1	6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
13	6.91	(-)-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
14	17.5	(-)-6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
15	54.7	(+)-6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
16	44.3	(+)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
17	59.1	(-)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
18	35.7	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
19	12.9[a]	1,5-dimethyl-6-(7-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-1*H*-indol-4-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

20	52.7	6-{4-[(3-ethylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
21	314.2[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1-ethyl-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
22	82.7[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]phenyl}-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
23	45.9[a]	2-[4-(3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-3-methylphenoxy]-4-methylpyridine-3-carbonitrile
24	92.1[a]	6-{4-[(5-chloro-3-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
25	38.5[a]	6-{4-[(3,5-dichloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
26	117[a]	6-(4-{[5-chloro-3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
27	36.2[a]	6-{4-[(3-fluoro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
28	88.9[a]	6-{4-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
29	489	6-{4-[(3-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
30	156[a]	1,5-dimethyl-6-[2-methyl-4-(pyridin-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
31	3.61	6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
32	650[a]	6-(4-{[3-(3-fluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
33	224[a]	6-(4-{[3-(cyclopropyloxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
34	120[a]	6-{4-[(5-fluoro-4-methoxypyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
35	246[a]	6-(4-{[3-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
36	826[a]	6-(4-{[3-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
37	8.42[a]	1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
38	31.1[a]	1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(propan-2-yl)pyridin-2-

		yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
39	15.0[a]	6-{4-[(4-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
40	82.7[a]	6-{4-[(3-hydroxypyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
41	5.41[a]	5-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
42	187[a]	6-{4-[(4-methoxy-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
43	9.65	5-{4-[(3-bromopyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
44	87.3[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
45	18.6	(+)-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
46	7.66[a]	5-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
47	82.3	6-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
48	0.571	5-{4-[(3-iodopyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
49	288	4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
50	10.1	6-(4-{[3-(difluoromethoxy)-4-methylpyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
51	94.9	4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
52	63.1[a]	1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
53	109[a]	6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
54	9.33	(-)-6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
55	24.2	(+)-6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
56	428[a]	5-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(3,5-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzonitrile

57	30.5[a]	5-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
58	86.2	5-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
59	1220[a]	2-[4-(3,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)-3-methylphenoxy]pyridine-3-carboxamide, hydrochloride salt
60	767[a]	methyl 2-[4-(3,5-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)-3-methylphenoxy]pyridine-3-carboxylate
61	23.8	5-{4-[(4-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
62	12.1	4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[4-methyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
63	13.4	5-(4-{[3-(difluoromethyl)-4-methoxypyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
64	4.17	5-(4-{[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
65	34.4	(-)-4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
66	26.9	(+)-4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one
67	345[a]	4,6-dimethyl-5-{4-[(4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}pyridazin-3(2*H*)-one
68	16.9	1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]sulfanyl}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
69	38.3	6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione
70	138[a]	5-{4-[(5-fluoro-3-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one
71	216[a]	6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one
72	227[a]	6-{4-[(3,5-dichloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one
73	43.4[a]	6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one

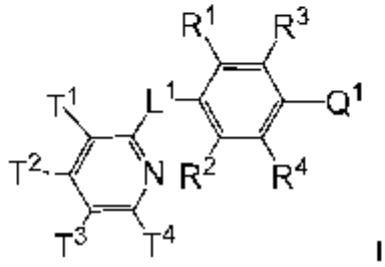
74	381[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one
75	87.0[a]	6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one
76	354[a]	6-{4-[(3,5-dichloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one
77	337[a]	1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidin-2(1*H*)-one
78	32.3[a]	6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one
79	109[a]	6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one
80	349[a]	6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one
81	58[a]	1-cyclopropyl-6-(4-{(3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylphenyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

a. Value represents a single determination.

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appendant claims. Each reference (including all patents, patent applications, journal articles, books, and any other publications) cited in the present application is hereby incorporated by reference in its entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, $-SF_5$, -OH, $-N(R^a)(R^a)$, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, $-C(=O)-OR^a$, $-C(=O)-R^c$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, $-S-(C_{1-6}$ alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, C_{3-7} cycloalkoxy, 5- or 6-membered heteroaryl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-S-(C_{1-6}$ alkyl), and C_{1-6} alkoxy is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-N(R^a)(R^b)$, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, and $-S-(C_{1-4}$ alkyl); and wherein each of the C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 7-membered heterocycloalkyl, C_{3-7} cycloalkoxy, 5- or 6-membered heteroaryl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of T^1, T^2, and T^3 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, oxo, $-N(R^a)(R^b)$, -C(=O)OH, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-N(R^a)(R^b)$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, and $-S-(C_{1-4}$ alkyl);

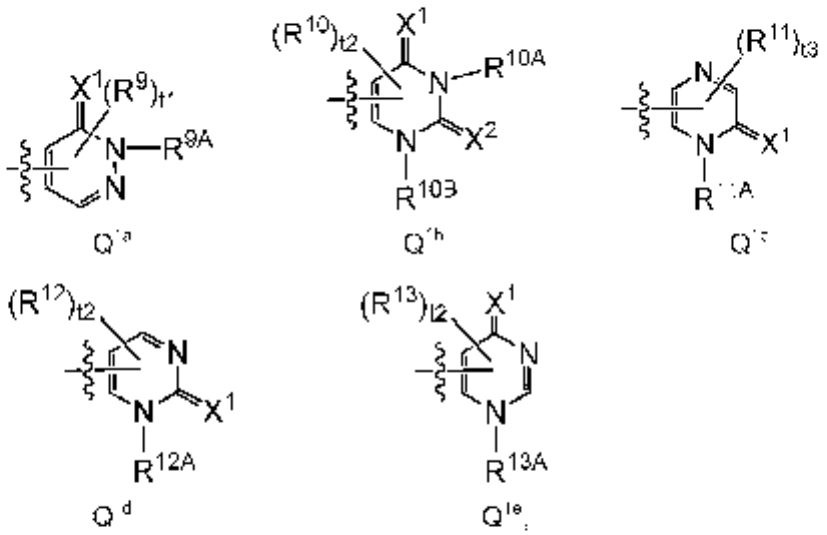
L^1 is selected from the group consisting of O, S, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), $N(-C_{1-2}$ alkyl-C_{3-4} cycloalkyl), and $N(C_{3-6}$ cycloalkyl);

each of R^a and R^b is independently selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and cyclopropylmethyl;

or R^a and R^b together with the N atom to which they are attached form 4- to 7-membered heterocycloalkyl optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ alkyl), $-C(=O)-N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-S-(C_{1-4}$ alkyl), and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^c and R^d is independently C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl-C_{1-2} alkyl-, or C_{3-4} cycloalkyl;

Q^1 is selected from the group consisting of Q^{1a}, Q^{1b}, Q^{1c} Q^{1d}, and Q^{1e}:



provided (a) that a ring carbon atom of the Q^1 ring is attached to the benzene ring of Formula I and (b) that when L^1 is NH, then the Q^1 ring is substituted with at least one non-H R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{9A}, R^{10A}, R^{10B}, R^{11A}, R^{12A}, or R^{13A};

each of X^1 and X^2 is independently O or S;

each of R^1, R^2, R^3, and R^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -OH, $-NO_2$, -CN, $-SF_5$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^5)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^3$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^5$, and $-OR^6$, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -CN, oxo, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, $-N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^7)(S(=O)_2R^8)$, $-S(=O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-SR^5$, and $-OR^5$;

or R^2 and R^1 together with the two carbon atoms to which they are attached form a fused 5- or 6-membered heteroaryl, a fused 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, a fused 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a fused benzene ring, wherein each of the fused rings is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halo, -CN, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy, and wherein the fused heterocycloalkyl ring or fused cycloalkyl ring is further optionally substituted with 1, 2, or 3 oxo;

R^5 is H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, or C_{3-7} cycloalkyl;

R^6 is H or selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, wherein each of the

selections from the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, -S-C_{1-4} alkyl, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-$N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

or R^6 and R^6 together with the N atom to which they are attached form a 4- to 10-membered heterocycloalkyl or a 5- to 10-membered heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, oxo, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)-O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)-NH_2, -C(=O)-$N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^7 is selected from the group consisting of H, C_{1-4} alkyl, and C_{3-7} cycloalkyl;

R^8 is selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, wherein each of the selections from the group is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -CF_3, -CN, -OH, oxo, -S-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^9 and R^{12} is independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -SF_5, -NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, a 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, -$N(R^a)(R^b)$, -$N(R^a)(C(=O)R^b)$, -$S(=O)_2N(R^a)(R^b)$, -C(=O)-$N(R^a)(R^b)$, -C(=O)-R^a, -C(=O)-OR^a, -SR^a, and -OR^a, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl- is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, -$N(R^a)(R^b)$, -S-(C_{1-4} alkyl), -$S(=O)_2$-(C_{1-4} alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -C(=O)-C_{1-4} alkyl, -C(=O)O-C_{1-4} alkyl, -C(=O)NH_2, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^{9}, R^{11} and R^{13} is independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -SF_5, -NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halcalkyl, C_{1-6} hydroxyla kyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkyryl, C_{6-10} aryl, a 4- to 10-membered heterocycloalkyl, a 5- to 10 membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, -$N(R^5)(R^5)$, -$N(R^7)(C(=O)R^5)$, -$S(=O)_2N(R^5)(R^5)$, -$C(=O)$-$N(R^5)(R^5)$, -$C(=O)$-R^5, -$C(=O)$-OR^5, -SR^5, and -OR^5, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl- is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, -$N(R^5)(R^5)$, -S-(C_{1-4} alkyl), -$S(=O)_2$-(C_{1-4} alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -$C(=O)$H, -$C(=O)$-C_{1-4} alkyl, -$C(=O)O$-C_{1-4} alkyl, -$C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each of R^{9A} and R^{10A} is independently selected from the group consisting of H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxylalky., C_{2-6} alkenyl, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)$-$N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)$-R^a, -$C(=O)$-OR^b, -SR^{1a}, -$C(R^{11})_2$-OH, -$C(R^{11})_2$-$OS(=O)_2H$, -$C(R^{11})_2$-$OP(=O)(OH)_2$, -$C(R^{11})_2$-OR^{12}, -$C(R^{14})_2$-$OC(=O)$-R^{15}, -$C(R^{14})_2$-$N(R^b)(R^b)$.

each of R^{10A}, R^{11A}, R^{12A}, and R^{13A} is independently selected from the group consisting of H, C_{1-6} alky , C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxylalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, a 4- to 10 membered hetorocycloalkyl, a 5- to 10-membered hetoroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, -$S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)$-$N(R^b)(R^b)$, -$C(=O)$-R^b, and -$C(=O)$-OR^a, wherein each of the C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-7} cycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-4} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyl-, and (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-4} alkyl-, is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, -NO_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, -$N(R^b)(R^b)$, -S-(C_{1-4} alkyl), -$S(=O)_2$-(C_{1-4} alkyl), C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -$C(=O)$H, -$C(=O)$-C_{1-4} alkyl, -$C(=O)O$-C_{1-4} alkyl, -$C(=O)NH_2$, -NHC(=O)H, -NHC(=O)-(C_{1-4} alkyl), -OC(=O)-C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^1 is independently H or selected from the group consisting of C_{1-10} alkyl, C_{3-14} cycloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{6-10} aryl, 4- to 10-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-14} cycloalkyl)-C_{1-10} alkyl-, (4- to 14-membered heterocycloalkyl)-C_{1-10} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-10} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-10} alkyl-, wherein each of the selections of the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^5)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^5)$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^9$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^9$, C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{1b} is selected from the group consisting of C_{1-20} alkyl, C_{3-14} cycloalkyl, C_{2-20} alkeryl, C_{2-20} alkynyl, C_{6-10} aryl, 4- to 14-membered heterocycloalkyl, 5- to 10-membered heteroaryl, (C_{3-14} cycloalkyl)-C_{1-20} alkyl-, (4- to 10-membered heterocycloalkyl)-C_{1-20} alkyl-, (C_{6-10} aryl)-C_{1-20} alkyl-, (5- to 10-membered heteroaryl)-C_{1-20} alkyl-, wherein each of the selections of the group is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, $-NO_2$, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} alkoxy, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)OR^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^5)(R^5)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^5)$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^9$, $-SR^8$, $-OR^8$, $-S(=O)_2-R^9$, C_{6-10} aryloxy, [(C_{6-10} aryl)-C_{1-4} alkyloxy- optionally substituted with 1 or 2 C_{1-4} alkyl], oxo, -C(=O)H, -NHC(=O)H, C_{3-7} cycloalkyl, a 5- or 6-membered heteroaryl, C_{1-4} haloalkyl, and C_{1-4} haloalkoxy;

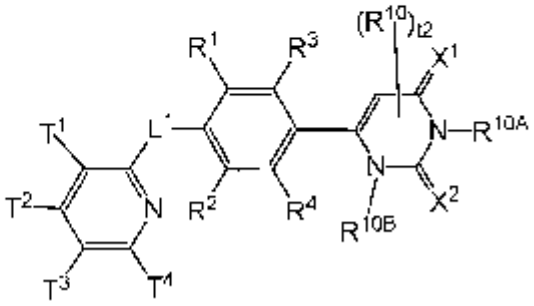
t1 is 0, 1, or 2;

t2 is 0 or 1; and

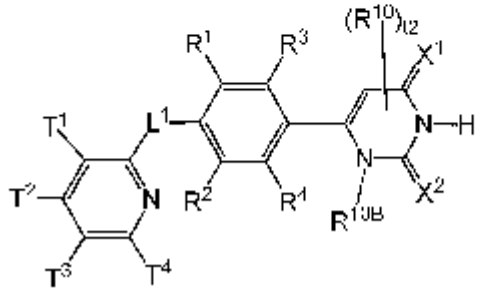
t3 is 0, 1, or 2.

2. The compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where in L^1 is O or S.

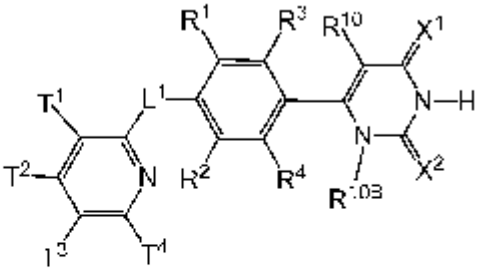
3. The compound of Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, or IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, or IB-10:



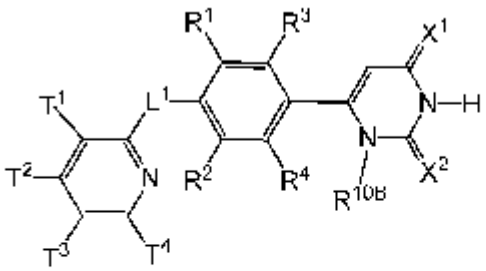
IB-1



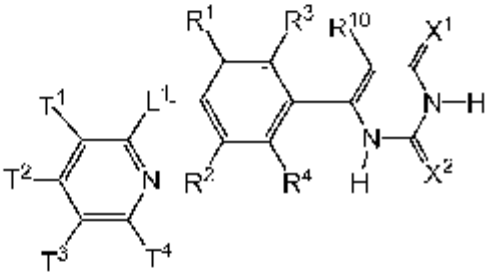
IB-2



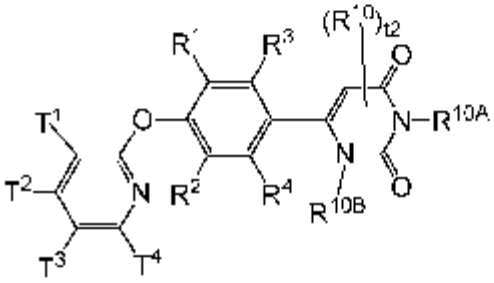
IB-3



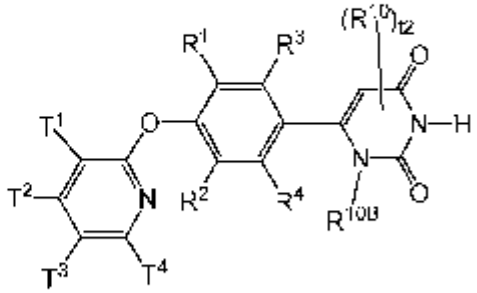
IB-4



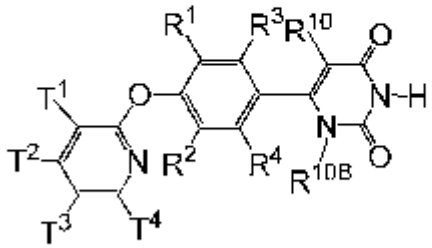
IB-5



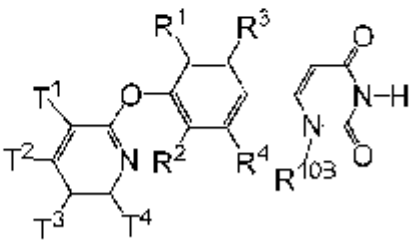
IB-6



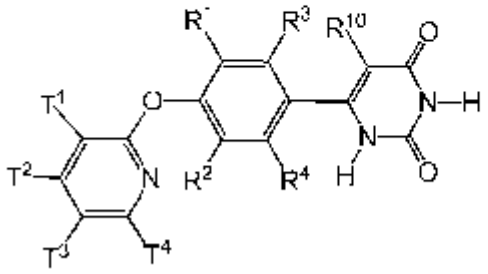
IB-7



IB-8

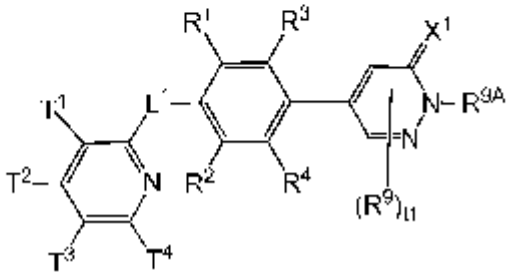


IB-9

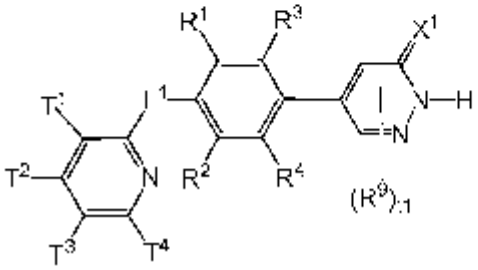


IB-10.

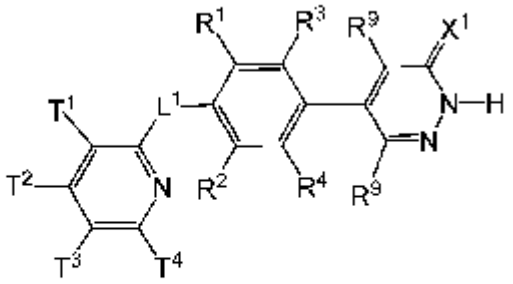
4. The compound of Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula I is a compound of Formula IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-10, IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5, IC-6, ID-1, ID-2, ID-3, ID-4, ID-5, ID-6, ID-7, ID-8, ID-9, ID-10, IE-1, IE-2, IE-3, IE-4, or IE-5, IE-6, IE-7, IE-8, IE-9, or IE-10:



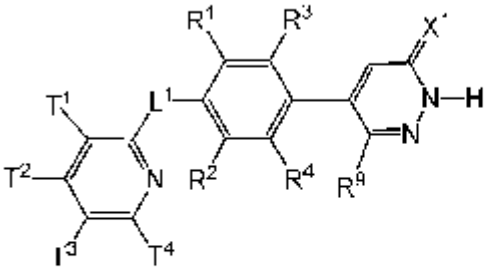
IA-1



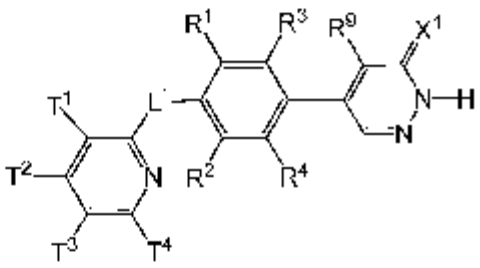
IA-2



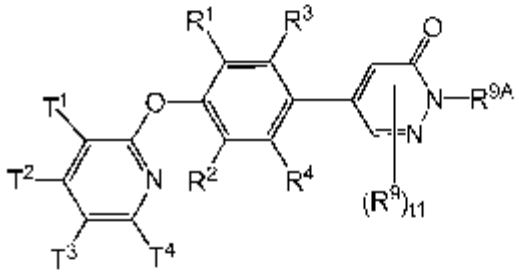
IA-3



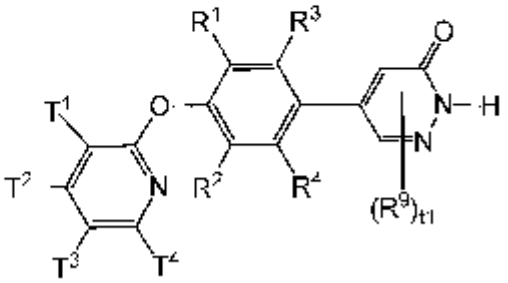
IA-4



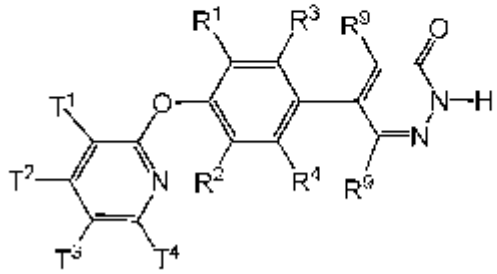
IA-5



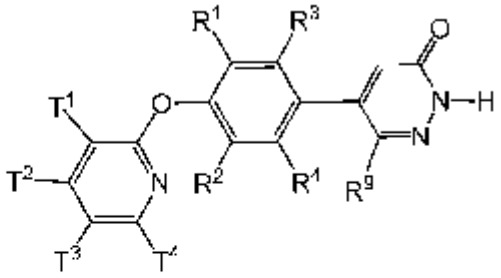
IA-6



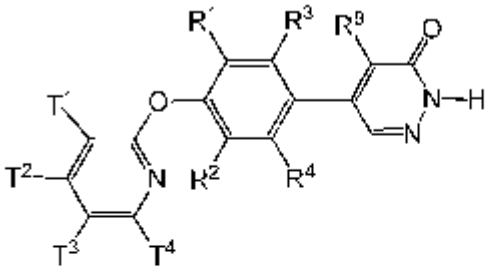
IA-7



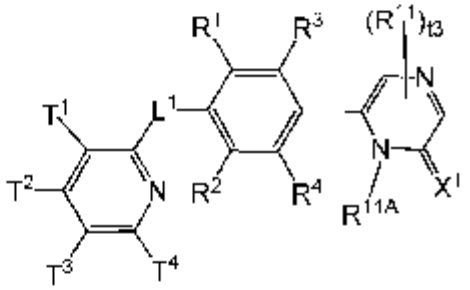
IA-8



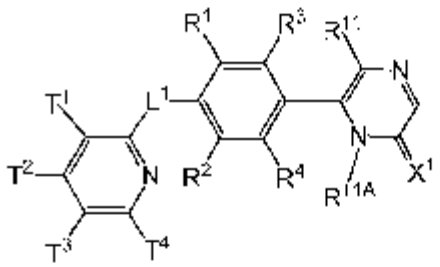
IA-9



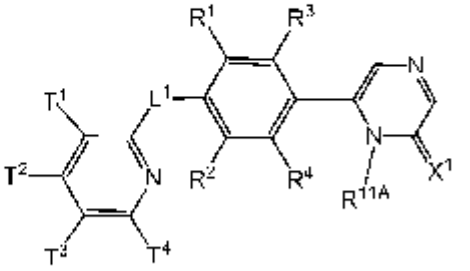
IA-10



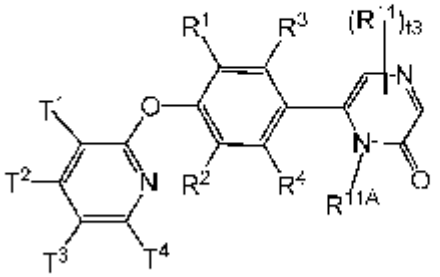
IC-1



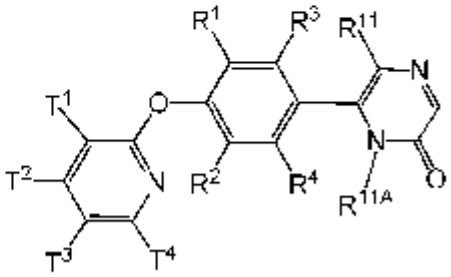
IC-2



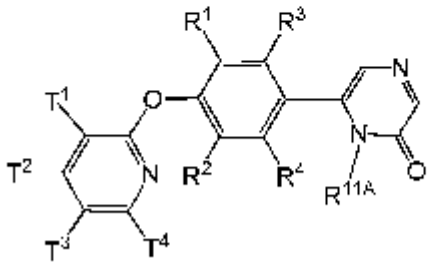
IC-3



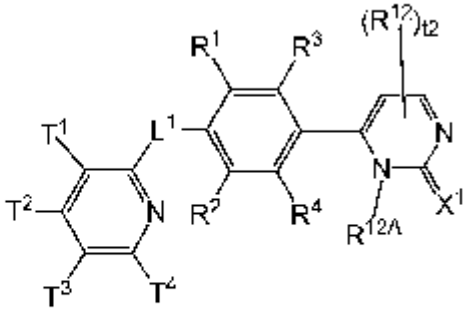
IC-4



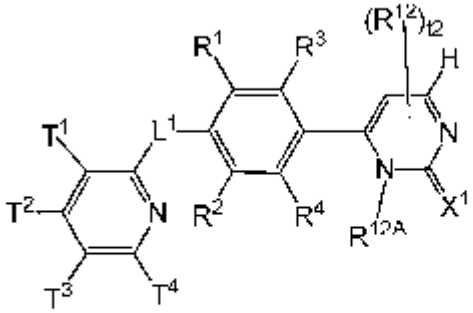
IC-5



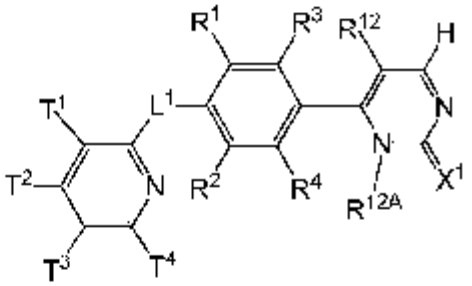
IC-6



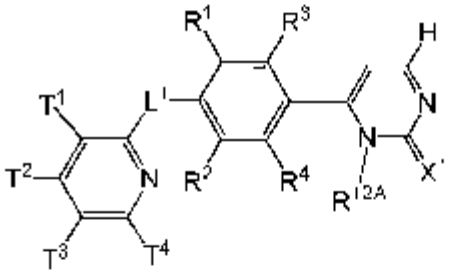
ID-1



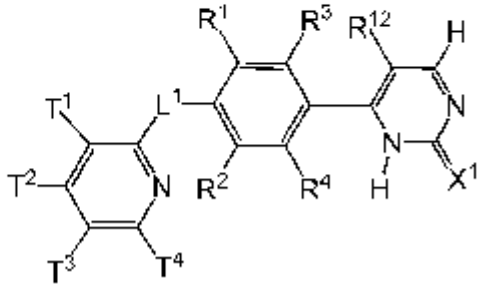
ID-2



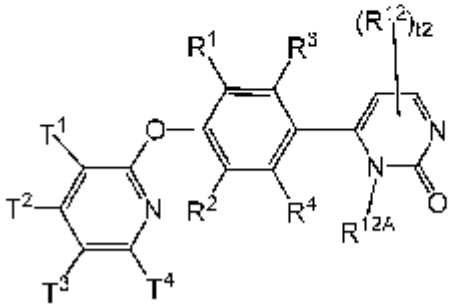
ID-3



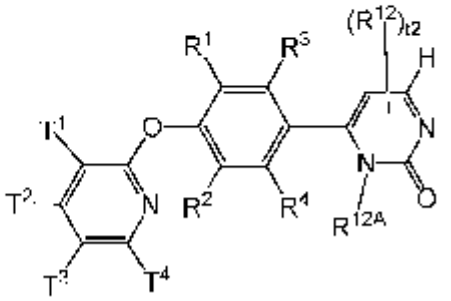
ID-4



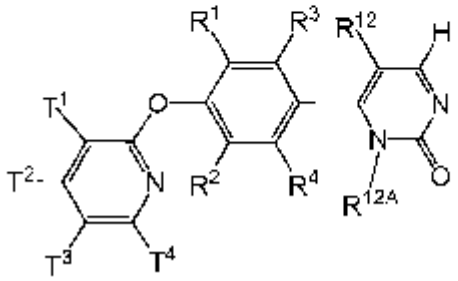
ID-5



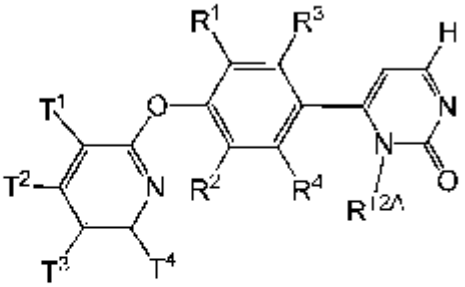
ID-6



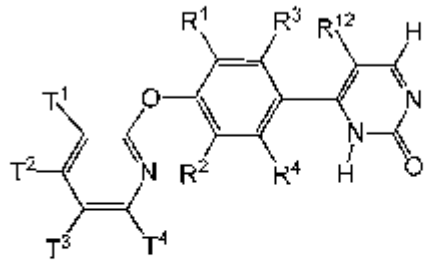
ID-7



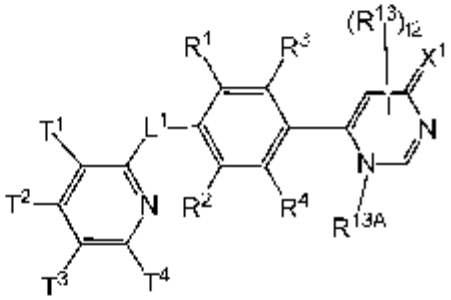
ID-8



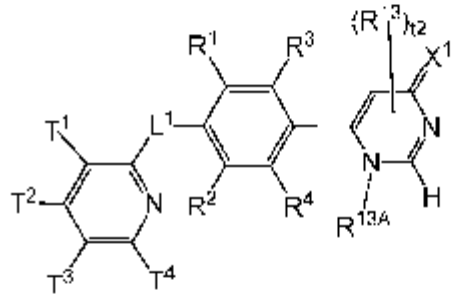
ID-9



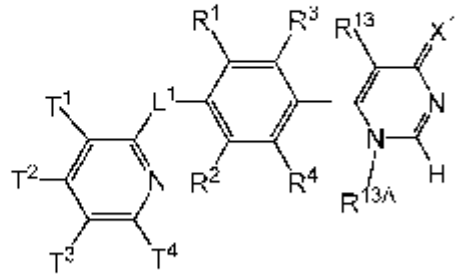
ID-10



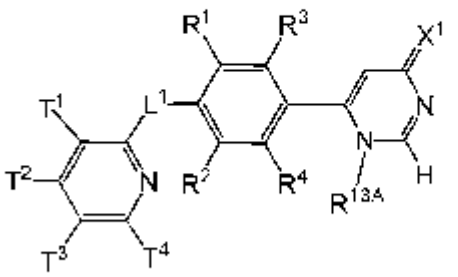
IE-1



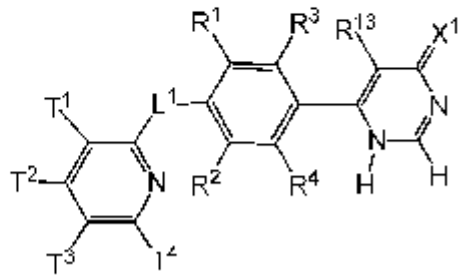
IE-2



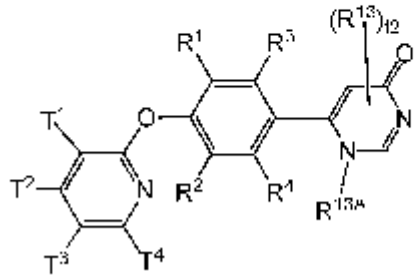
IE-3



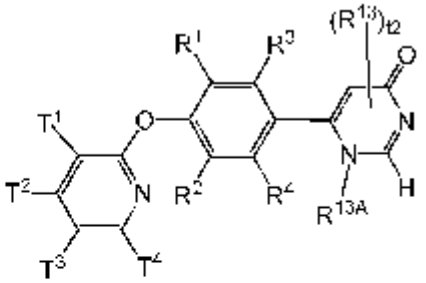
IE-4



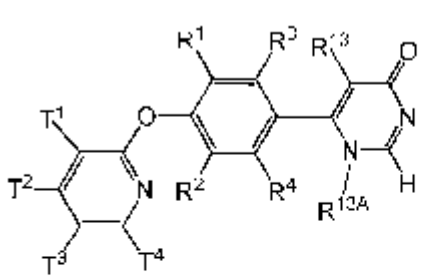
IE-5



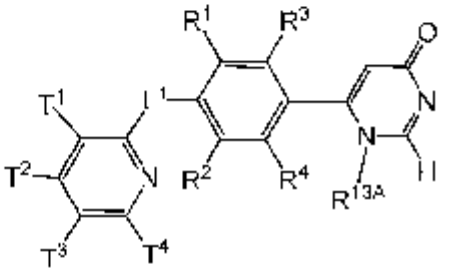
IE-6



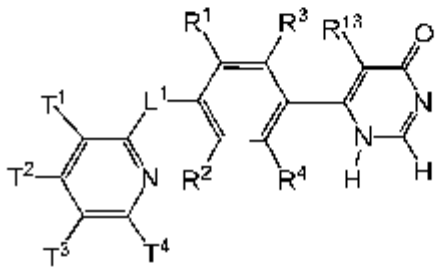
IE-7



IE-8



IE-9



IE-10.

5. The compound of any one of Claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each R^9 is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-6} alkyl of R^9 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-6} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^9 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy

R^{9A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, allyl, $-S(=O)_2N(R^6)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^6)(R^6)$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-OR^8$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, and $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$;

R^{10} is selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{10} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{10} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{10A} is selected from the group consisting of H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} hydroxylalkyl, C_{2-4} alkenyl, $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-OR^6$, $-C(R^{14})_2-OH$, $-C(R^{14})_2-OS(=O)_2H$, $-C(R^{14})_2-OP(=O)(OH)_2$, $-C(R^{14})_2-OR^{15}$, and $-C(R^{14})_2-OC(=O)-R^{15}$; and

R^{10B} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{10B} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{10B} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

each R^{11} is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{11} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{11} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{11A} is selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{11A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{11A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^{12} is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{12} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the

C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{12} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

R^{12A} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{12A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{12A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy;

each R^{13} is independently selected from the group consisting of -CN, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{13} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{13} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and

R^{13A} is selected from the group consisting of C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl, wherein the C_{1-4} alkyl of R^{13A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein each of the C_{3-4} cycloalkyl, cyclopropylmethyl, and cyclobutylmethyl of R^{13A} is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

6. The compound of any one of Claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each R^9 is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl;

each of R^{10} and R^{10B} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl;

each of R^{1} and R^{1A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl;

each of R^{2} and R^{2A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl; and

each of R^{3} and R^{3A} is independently selected from the group consisting of C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, and cyclopropyl.

7. The compound of any one of claims Claim 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each R^{3} is independently methyl or ethyl;

each of R^{2} and R^{2B} is independently methyl or ethyl;

each of R^{1} and R^{1A} is independently methyl or ethyl;

each of R^{2} and R^{2A} is independently methyl or ethyl; and

each of R^{3} and R^{3A} is independently methyl or ethyl.

8. The compound of any one of Claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^{1} and R^{2} is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, -C(=O)-(C_{1-4} alkyl), -C(=O)OH, and C(=O)-O-(C_{1-4} alkyl), wherein each of the C_{1-6} alkyl and C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

9. The compound of any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^{1} and R^{2} is independently H, methyl, or halogen.

10. The compound of any one of Claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^{1} and R^{2} is H.

11. The compound of any one of Claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^{3} and R^{4} is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, -C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{3-4} cycloalkyl, wherein each of the C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy of R^{3} and R^{4} is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy; and wherein the C_{3-4} cycloalkyl of R^{3} and R^{4} is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents each independently selected from halogen, -OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-4} haloalkoxy.

12. The compound of any one of Claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is H; and R^4 is H, halogen, or methyl, wherein the methyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, and C_{1-2} alkoxy.

13. The compound of any one of Claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is H and R^4 is methyl.

14. The compound of any one of Claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, -CN, C_{1-2} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, and C_{3-4} cycloalkyl, wherein each of the C_{1-2} alkyl, C_{2-4} alkenyl, and C_{1-4} alkoxy of T^1, T^2, T^3, and T^4 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-2} haloalkoxy; and wherein the C_{3-4} cycloalkyl of T^1, T^2, T^3, and T^4 is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, -OH, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxylalkyl, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkoxy, and C_{1-2} haloalkoxy.

15. The compound of any one of Claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of T^1, T^2, T^3, and T^4 is independently selected from the group consisting of H, halogen, C_{1-2} alkyl, C_{1-2} hydroxylalkyl, C_{1-2} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-2} haloalkoxy, C_{3-4} cycloalkyl, and C_{3-4} halocycloalkyl.

16. The compound of any one of Claims 1 to 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein T^1 is selected from the group consisting of halogen, cyclopropyl, halocyclopropyl, methyl, C_1 haloalkyl, methoxy, and C_1 haloalkoxy; and T^4 is H.

17. A compound of Claim 1 selected from:

(-)-6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-{4-[(3-chloro-5-fluoropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-5-ethyl-1-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-1,5-dimethyl-6-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-{4-[(3-chloro-5-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(-)-6-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

(+)-5-(4-{[3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)sulfanyl]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

5-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-{4-[(3-iodopyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

(-)-6-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

5-{4-[(3-chloropyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-(4-{[3-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

5-(4-{[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-methylphenyl)-4,6-dimethylpyridazin-3(2*H*)-one;

(+)-4,6-dimethyl-5-(2-methyl-4-{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)pyridazin-3(2*H*)-one;

6-{4-[(3-cyclopropylpyridin-2-yl)oxy]phenyl}-1,5-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrazin-2(1*H*)-one;

6-{4-[(3-chloro-4-methylpyridin-2-yl)oxy]-2-methylphenyl}-1,5-dimethylpyrimidin-2(1*H*)-one; and

1-cyclopropyl-6-(4-((3-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylphenyl)-5-methylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

19. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 17 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treatment of a disorder that is selected from schizophrenia, cognitive impairment, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), impulsivity, compulsive gambling, overeating, autism spectrum disorder, mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline, dementia, restless leg syndrome (RLS), Parkinson's disease, Huntington's chorea, anxiety, depression, major depressive disorder (MDD), treatment-resistant depression (TRD), bipolar disorder, chronic apathy, anhedonia, chronic fatigue, post-traumatic stress disorder, seasonal affective disorder, social anxiety disorder, post-partum depression, serotonin syndrome, substance abuse and drug dependence, drug abuse relapse, Tourette's syndrome, tardive dyskinesia, drowsiness, excessive daytime sleepiness, cachexia, inattention, sexual dysfunction, migraine, systemic lupus erythematosus (SLE), hyperglycemia, atherosclerosis, dislipidemia, obesity, diabetes, sepsis, post-ischemic tubular necrosis, renal failure, hyponatremia, resistant edema, narcolepsy, hypertension, congestive heart failure, postoperative ocular hypotonia, sleep disorders, and pain.

20. The use according to claim 19, where the disorder is selected from schizophrenia, cognitive impairment, mild cognitive impairment (MCI), age-related cognitive decline, dementia, and Parkinson's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/062217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/12 A61K31/513 A61K31/501
A61K31/497 A61P25/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/030665 A1 (PURDUE PHARMA LP [US]; NI CHIYOU [US]; PARK MINNIE [US]; SHAO BIN [US]) 7 March 2013 (2013-03-07) the whole document, in particular p. 76; compounds 13, 37, 57-59, 61-63; the claims	1-20
Y,P	WO 2014/072881 A1 (PFIZER [US]) 15 May 2014 (2014-05-15) the whole document, in particular the claims; e.g. compounds 79, 117, 120, 134, 152	1-20
E	WO 2014/119770 A1 (SUMITOMO CHEMICAL CO [JP]) 7 August 2014 (2014-08-07) in particular the claims; examples 4-7, 12-14 including table 1	1,2,5, 8-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 September 2014	07/10/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hanisch, Inken

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/062217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013030665 A1	07-03-2013	AR 088029 A1	07-05-2014
		AU 2012300567 A1	02-05-2013
		CA 2846463 A1	07-03-2013
		EP 2753606 A1	16-07-2014
		TW 201331186 A	01-08-2013
		WO 2013030665 A1	07-03-2013
WO 2014072881 A1	15-05-2014	NONE	
WO 2014119770 A1	07-08-2014	NONE	

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruíz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER INC.

domiciled in

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, New York 10017

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Industrial Designs, or any other intellectual property right** Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

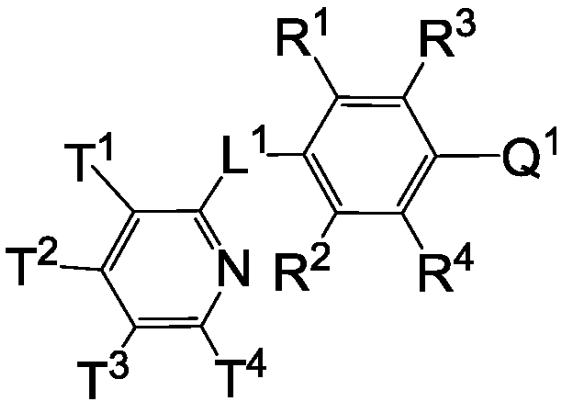
Date/Fecha: 16 December 2014

City,Country/Ciudad,País: New York, NY, USA

NO LEGALIZATION IS REQUIRED

RESUMEN DE LAS INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en parte, los compuestos de la Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; procesos para la preparación de; intermediarios utilizados en la preparación de; y composiciones que contienen los compuestos o sales, y su usos para tratar los trastornos mediados por D1 (o asociados con D1) que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia (por ejemplo, sus síntomas cognitivos y negativos), discapacidad cognitiva (por ejemplo, discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia, AD, PD, o terapia de farmacoterapia), ADHD, impulsividad, juego compulsivo, comer en exceso, trastorno del espectro de autismo, MCI, declive cognitivo relacionado con la edad, demencia, RLS, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington,

ansiedad, depresión, MDD, TRD, trastorno bipolar, apatía crónica, anhedonia, fátiga crónica, trastorno por estrés post-traumático, trastorno afectivo estacional, trastorno de ansiedad social, depresión post-parto, síndrome de serotonina, dependencia de abuso de sustancias y fármacos, recaída por abuso de fármacos, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, somnolencia, somnolencia diurna excesiva, caquexia, falta de atención, disfunción sexual, migraña, SLE, hiperglicemia, aterosclerosis, dislipidemia, obesidad, diabetes, sepsis, necrosis tubular post-isquémica, falla renal, hiponatremia, edema resistente, narcolepsia, hipertensión, falla cardiaca congestiva, hipotonia ocular postoperativa, trastornos del sueño, y dolor.