CROMENO Y 1,1a,2,7b-TETRAHIDROCICLOPROPA[C]CROMENO PIRIDOPIRAZINADIONAS NOVEDOSAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos cromeno y ciclopropacromeno piridopirazinadiona novedosos de la Fórmula 1 útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

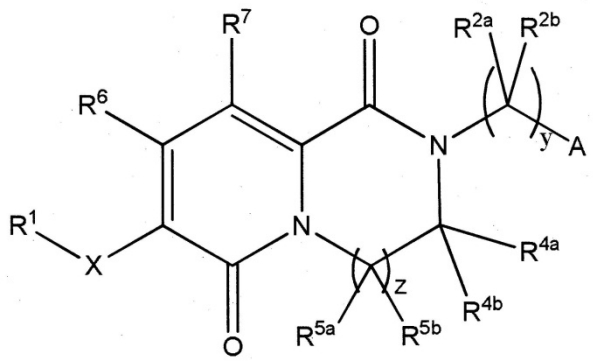
La demencia resulta de una amplia variedad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan demencia son enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía mieloide cerebral (CM) y enfermedades mediadas por prion (véase por ejemplo, Haan et al., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner et al., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). La AD afecta casi la mitad de todas las personas más allá de la edad de 85, la porción de más rápido crecimiento de la población de los Estados Unidos. Como tal, el número de pacientes con AD en los Estados Unidos se espera que incremente de aproximadamente 4 millones a

aproximadamente 14 millones en 2050.

La presente invención se refiere a un grupo de moduladores de γ-secretasa, útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. (Véase Ann. Rep. Med. Chem. 2007, Olsen et al., 42: 27-47).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

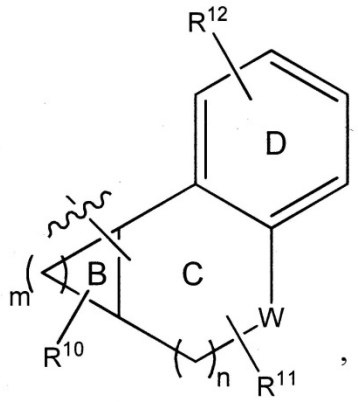
La presente invención se dirige a moduladores γ-secretasa de la Fórmula I:



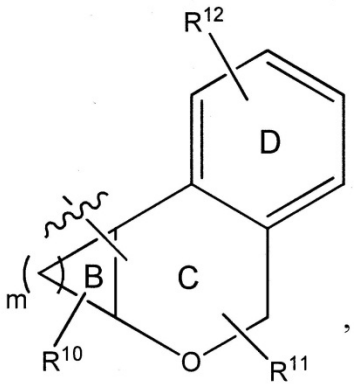
Fórmula I

o sales farmaceúticamente aceptables de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste de A1, A2, A3 y A4:

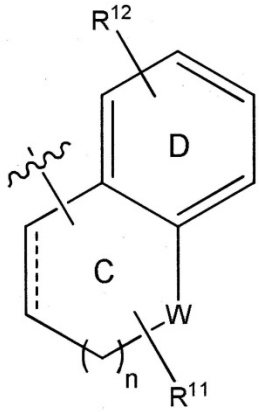


,

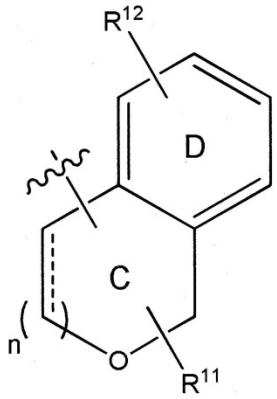


,

A1 A2



o



A3 A4

X es un heteroarilo (de 5 a 14 miembros) que contiene 1-3 heteroátomos;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y alquenilo de (C_2-C_6); en donde el alquilo de (C_2-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y alquenilo de (C_2-C_6) se sustituyen

opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de flúor, hidroxi y alcoxi de (C_1-C_6).

R^{2a} y R^{2b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y fenilo; en donde el alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y fenilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_3), hidroxialquilo de (C_1-C_3), y flúor; o R^{2a} y R^{2b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8) o un heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) y el heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres R^8;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) y alcoxi de (C_1-C_6) a alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o alcoxi de $(C_1-$

C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor; o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual se unen forma un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^{5a} y R^{5b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor; o R^{5a} y R^{5b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de

ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6), y -OR^9; a condición de que R^6 y R^7 no sean ambos hidroxi;

R^8, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6) y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor;

z es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

y es un número entero seleccionado de **1**, **2**, 3 ó 4;

 es un enlace que se conecta de cualquier átomo de

carbono del anillo B o anillo C que sea químicamente permisible;

m es un número entero seleccionado de **1**, **2**, 3 ó 4;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta cinco R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$ y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); o dos R^{10} sustituyentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) geminal que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-

C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$, cicloalquilo de (C_3-C_6), y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con hasta tres halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) cada una se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6),

hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$, cicloalquilo de (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C3-C_6) y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); y

_____ es un enlace simple o doble.

Los compuestos de la invención incluyen los Ejemplos 1-66 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se describe en la presente.

También se proporcionan en la presente

composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en la presente y un vehículo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I son moduladores γ-secretasa. La γ-secretasa juega un papel en la producción de placas de proteína beta amiloide (Aβ) asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula I se cree que son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos relacionados con la producción de Aβ.

Otras características y ventajas de esta invención serán aparentes a partir de esta especificación y las reivindicaciones anexas las cuales se describen en la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los encabezados dentro de este documento sólo se utilizan para acelerar su revisión por el lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención o reivindicaciones de ninguna manera.

Definiciones y Ejemplificaciones

Como se utiliza en toda esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos en lo siguiente, a menos que se indique específicamente lo contrario. El plural y singular deben tratarse como intercambiables, excepto la indicación del número:

El término "alquilo de (C_1-C_6)" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por remoción de un hidrógeno) que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ***ter*-butilo**), pentilo, y hexilo.

El término hidroxialquilo de (C_1-C_6) se refiere a un alquilo de (C_1-C_6) como se define en lo anterior en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un hidroxi, como se define en lo siguiente. Ejemplos representativos de un hidroxialquilo de (C_1-C_6) incluye, pero no se limita a hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, hidroxibutilo,

hidroxipentilo e hidroxihexilo.

El término "alquilo de (C_1-C_3)" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por remoción de un hidrógeno) que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, y propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo).

El término hidroxialquilo de (C_1-C_3) se refiere a un alquilo de (C_1-C_3) como se define en lo anterior en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un hidroxi, como se define en lo siguiente. Ejemplos representativos de un hidroxialquilo de C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, y 2-hidroxipropan-2-ilo.

El término "alquenilo de (C_2-C_6)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace de carbono-carbono, que incluye grupos de cadena recta o cadena ramificada que tienen al menos un doble enlace de carbono-carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenil (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-

propenilo, 1-butenilo, y 2-butenilo. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alquenilo de **(C_2-C_6)**, el compuesto puede existir como la forma E pura (entgegen), la forma Z pura (zusammen), o cualquier mezcla de los mismos.

El término "alquinilo de (C_2-C_6)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluye grupos de cadena recta o cadena ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de un alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, **1**-propinilo, **2**-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

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

El término "haloalquilo de (C_1-C_6)" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo de (C_1-C_6), como se define en lo anterior, en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno, como se define en lo anterior. Ejemplos representativos de un haloalquilo de (C_1-C_6) incluye, pero no se limitan a, fluorometilo, 2-

fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "alcoxi de (C_1-C_6)" como se utiliza en la presente, significa un grupo alquilo de (C_1-C_6), como se define en lo anterior, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, **2**-propoxi, butoxi, *ter*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6)" como se utiliza en la presente, significa un grupo alcoxi de (C_1-C_6), como se define en lo anterior, unido a la porción original a través de un grupo alquilo de (C_1-C_6), como se define en lo anterior. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, metoxietilo y similares.

El término "haloalcoxi de (C_1-C_6)" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi de (C_1-C_6), como se define en lo anterior, en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con a halógeno, como se define en lo anterior. Ejemplos representativos de un haloalcoxi de (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, **2**-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "alquiltio de (C_1-C_6)" como se utiliza en

la presente, significa un grupo alquilo de (C_1-C_6), como se define en lo anterior, anexo a la porción molecular original a través de un átomo de azufre. Ejemplos representativos de alquiltio de (C_1-C_6) incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, ***ter*-butil**tio, y hexiltio.

El término "cicloalquilo de (C_3-C_8)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido al remover un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a **8** átomos de carbono. Un "cicloalquilo de (C_3-C_6)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido al remover un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un "cicloalquilo de (C_3-C_8)" puede ser un anillo monocíclico, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Alternativamente, un cicloalquilo puede contener más de un anillo, tal como un bicicloalquilo de (C_4-C_8). El término "bicicloalquilo de (C_4-C_8)" se refiere a un sistema bicíclico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono. El bicicloalquilo puede fusionarse, tal como biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[2.2.0]hexano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[3.2.0]heptano y biciclo[3.3.0]octano. El término

"bicicloalquilo" también incluye sistemas bicicloalquilo puenteados tales como, pero no limitados a, biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[1.1.1]pentano.

El término "cicloalquilcromenilo de (C_3-C_6)" se refiere a una porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) como se describe en lo anterior, en donde la porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) se fusiona a una porción cromenilo.

El término "cicloalquilisocromenilo de (C_3-C_6)" se refiere a una porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) como se describe en lo anterior, en donde la porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) se fusiona a una porción isocromenilo.

El término "cicloalquilbenzofuranilo de (C_3-C_6)" se refiere a una porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) como se describe en lo anterior, en donde la porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) se fusiona a una porción benzofuranilo.

El término "cicloalquilindenilo de (C_3-C_6)" se refiere a una porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) como se describe en lo anterior, en donde la porción "cicloalquilo de (C_3-C_6) se fusiona a una porción indenilo.

El término "arilo de (C_6-C_{10})" se refiere a un sustituyente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que incluyen un anillo o dos anillos fusionados.

Ejemplos de tales sustituyentes arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. El arilo de (C_6-C_{10}) también puede incluir sustituyentes fenilo y naftilo que se fusionan opcionalmente a un anillo cicloalquilo de (C_3-C_6) (por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo) o un anillo heterocicloalquilo (de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, y oxoisoindolinilo) como se define en la presente, en donde un grupo que tiene un grupo arilo fusionado como un sustituyente se une a un átomo de carbono del arilo.

El término "heterocicloalquilo," como se utiliza en la presente, se refiere a un cicloalquilo como se define en lo anterior, en donde al menos uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un "heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros)" se refiere a un sustituyente heterocicloalquilo obtenido al remover un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 4 a 10 átomos en el anillo, en donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, o azufre. Un heterocicloalquilo puede ser un anillo simple con hasta 10 miembros en total.

Alternativamente, un heterocicloalquilo como se define en lo anterior puede comprender 2 ó 3 anillos fusionados juntos, en donde al menos uno de tales anillos contienen un heteroátomo como un átomo en el anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno, o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo en el anillo del sustituyente heterocicloalquilo que se une al grupo puede ser al menos un heteroátomo, cuando el heteroátomo es un nitrógeno que tiene una valencia apropiada, o puede ser un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente heterocicloalquilo a su vez se sustituye con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente pueden estar enlazados a al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es un nitrógeno que tiene una valencia apropiada, o puede estar enlazado a un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo.

También se incluyen en la definición de "heterocicloalquilo" heterocicloalquilos que se fusionan a un anillo aromático de (C_6-C_{10}) o un anillo heteroaromático (de 5 a 10 miembros). Cuando tal grupo heterocicloalquilo se fusiona se sustituye con uno o más sustituyentes, uno o más sustituyentes, a menos de que se especifique lo contrario, se enlazan cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene una valencia apropiada o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobenzimidazolilo, octaohidrobenzotiazolilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidro-oxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, quinuclidinilo, cromanilo,

isocromanilo, benzoxazinilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, isocromilo, dihidro-1*H*-isoindolilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanonilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo [4.1.0]heptanilo y similares. Ejemplos adicionales de anillos 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.

El término “heteroarilo (de 5 a 14 miembros)” se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), con los átomos en el anillo restantes siendo seleccionados independientemente del grupo que consiste de carbono,

oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un "heteroarilo (de 5 a 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), con los átomos en el anillo restantes siendo seleccionados independientemente del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un "heteroarilo (de 6 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 6 átomos en el anillo. Un "heteroarilo (de 5 miembros)" se refiere a un anillo heteroarilo que tiene 5 átomos en el anillo en el cual al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo. Un heteroarilo puede ser un anillo simple o 2 ó 3 anillos fusionados. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes en el anillo de 6 miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; heteroarilos de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, y pirazolilo; sustituyentes en el anillo fusionados de 6/5 miembros tales como indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo,

isobenzotiofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, furanopiridinilo, purinilo, imidazopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, tienopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo), y antranililo; y sustituyentes en el anillo fusionado de 6/6 miembros tal como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, oxocromenilo, y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo en el anillo del sustituyente heteroarilo que se une al grupo puede ser al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene una valencia apropiada, o puede ser un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como al menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente heteroarilo es a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente pueden estar enlazados en al menos un heteroátomo cuando el heteroátomo es un nitrógeno que tiene una valencia apropiada o pueden estar enlazados a un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo

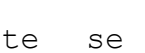
de carbono en el anillo puede estar en el mismo anillo como al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono en el anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo.

Se entenderá que el "heteroarilo (de 5 a 14 miembros)" puede fusionarse opcionalmente a un grupo cicloalquilo de (C_3-C_8), o a un grupo heterocicloalquilo (de 4 a 10 miembros), como se define en la presente. Un grupo que tiene tal grupo heteroarilo fusionado como un sustituyente se une a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene una valencia apropiada. Cuando tal grupo heteroarilo fusionado se sustituye con hasta cuatro sustituyentes, los sustituyentes, a menos de que se especifique lo contrario, se enlazan cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene una valencia apropiada.

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

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se utiliza en combinación con otros términos, el

prefijo “hidroxi” indica que el sustituyente al cual se une el prefijo se sustituye con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que soportan un carbono en el cual uno o más sustituyentes hidroxi se unen incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenoles.

El término “ciano” (también denominado como “nitrilo”) significa -CN, el cual pueden representarse: 

Si un sustituyente se describe como estando “sustituido”, un sustituyente sin hidrógeno se encuentra en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en donde al menos un sustituyente sin hidrógeno se encuentra en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, el monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente de flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes de flúor. Debe reconocerse que si existe más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente sin hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se establezca lo contrario).

Si un sustituyente se describe como estando

"opcionalmente sustituido", el sustituyente puede ser ya sea (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como estando opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en el grado que exista cualquiera) puede reemplazarse por separado y/o en conjunto con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como estando opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en el grado que exista cualquiera) cada uno puede reemplazarse con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Como un ejemplo adicional, cuando existen sustituyentes opcionales que pueden estar presentes, por ejemplo, R^{11} o R^{13}, aquellos sustituyentes son como se especifica en la presente especificación, y cuando no están presentes, el grupo al cual el sustituyente opcional puede unirse (es decir, C o N) puede tener el número de requisitos de hidrógenos unidos.

Esta especificación utiliza los términos "sustituyente", "radical", y "grupo" intercambiablemente.

Si un sustituyente se describe como estando

opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes sin hidrógeno, ese sustituyente puede ser ya sea (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de sustituyente sin hidrógenos o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. De esta manera, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes sin hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles puede sustituirse opcionalmente por hasta solamente tantos sustituyentes sin hidrógeno como el heteroarilo tiene posiciones sustituibles. Para ilustrar, tetrazolilo (el cual tiene solamente una posición sustituible) puede sustituirse opcionalmente con hasta un sustituyente sin hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno amino se describe como estando opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes sin hidrógeno, entonces el nitrógeno se sustituirá opcionalmente con hasta 2 sustituyentes sin hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras el nitrógeno amino se sustituirá opcionalmente con hasta solamente 1 sustituyente sin hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

Si se describen sustituyentes como siendo "seleccionados independientemente" a partir de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los otros. Cada sustituyente por lo tanto puede ser idéntico a o diferente de los otros sustituyentes.

Se entenderá que una variable después de un sustituyente mostrado entre paréntesis [es decir, "$(R^{13})_{0-3}$"] con un margen numérico significa que la variable representa un número entero (en este caso seleccionado de 0, 1, 2, ó 3). El sustituyente "$(R^{13})_{0-1}$" significa que la variable está presente como un número entero seleccionado de 0 ó 1, de tal manera que cada uno del grupo R^{13} está presente, o ningún grupo R^{13} está presente.

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

Cuando un enlace a un sustituyente se conoce que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede enlazarse a cualquiera de los átomos que forman el anillo en ese anillo que son adecuados.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos,

cuyos, ratones, ratas, gerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpances, y humanos.

"Tratamiento" o "tratar", como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o padecimiento en la 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 lo contrario, se refiere al acto de tratar como "tratar" se define inmediatamente en lo anterior. El término "tratar" también incluye un tratamiento adyuvante y no adyuvante de un sujeto.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que es tratado con el mismo.

"Isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define en lo siguiente.

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, los cuales pueden existir cada uno en una configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y

epiméricas así como también racematos y mezclas de los mismos.

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

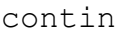
Como se utiliza en la presente los términos "Fórmula I", "Fórmula Ia", "Fórmula Ib", y "Fórmula Ic" pueden denominarse de aquí en adelante como "compuestos de la invención". Tales términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de las Fórmulas I a Ic incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, y metabolitos del mismo. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmulas I a Ic, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en forma no solvatadas y solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Cuando el solvente o agua se encuentran estrechamente enlazados, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el solvente o agua se enlaza débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de las

condiciones de humedad y sequedad. En tales casos, la no estequiometría será la norma. En general, las formas de solvato se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para el propósito de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden existir como clatratos u otros complejos. Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de 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 presente invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los cuales pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto 1975).

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, de esta manera existen dos, o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros

geométricos de los compuestos de la invención y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por resolución, cromatografía quiral, u otros métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, o al utilizar el reactante o reactivo enantiomérico relevante en la síntesis.

Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en la presente utilizando una línea continua  , una cuña cont  , o una cuña  a

. El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene el propósito de indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono se incluyen. El uso de cualquiera de una cuña continua o punteada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene el propósito de indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando se presenta en compuestos racémicos, las cuñas continuas y punteadas se utilizan para definir estereoquímica relativa, en lugar de estereoquímica absoluta. Los compuestos racémicos que poseen tal estereoquímica relativa indicada se marcan con (+/-). Por

ejemplo, a menos que se establezca lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como estereoisómeros, los cuales incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros, y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden mostrar más de un tipo de isomerismo, y consiste de mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácido o de adición de base en donde el contraión se encuentra ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando cualquier racemato se cristaliza, los cristales de dos tipos diferentes son posibles. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) denominado en lo anterior en donde una forma homogénea de cristal se produce que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares cada una comprende un enantiómero simple.

La presente invención también incluye todos los compuestos isotópicamente etiquetados farmacéuticamente aceptables, los cuales son idénticos a aquellos citados en la Fórmulas I a Ic excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, aunque una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa la cual predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H, ^{3}H; carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C, y ^{14}C; cloro, tal como ^{36}Cl; flúor, tal como ^{18}F; yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I; nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N; oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O, y ^{18}O; fosforo, tal como ^{32}P; y azufre, tal como ^{35}S. Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido de fármacos y/o sustratos (por ejemplo, ensayos). Los isótopos radioactivos 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 medio disponible de detección. La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas

terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremente de la vida media in vivo o requerimientos de dosis reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tal como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en sustrato. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Esquemas anexos y/o en los Ejemplos y Preparaciones, al utilizar un reactivo isotópicamente etiquetado apropiado en lugar del reactivo no etiquetado previamente empleado. Los solventes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6 o DMSO-d_6. Los compuestos de la presente invención, así como también los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1-66 descritos en lo siguiente, incluyen versiones isotópicamente etiquetadas de estos compuestos, tales como, pero no limitados a, los

isótopos deuterados y tritiados y todos los otros isótopos discutidos en lo anterior.

Los compuestos de esta invención pueden usarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de las sales, tal como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede utilizarse como un auxiliar en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto.

Donde se pretende que una sal se administre a un paciente (como opuesto a, por ejemplo, ser utilizada en un contexto in vitro), la sal de preferencia es farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada al combinar un compuesto de la invención con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los métodos de la presente invención debido a su mayor

solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención cuando es posible incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromídrico, fluorídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metansulfónico, trifluorometansulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen pero no se limitan a clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico, y sulfónico.

Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-

hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, β-hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, docecilfulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Además, donde los compuestos de la invención llevan una porción acídica, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metal álcali, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra modalidad, sales base se forman de bases las cuales forman sales no tóxicas, que incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas pueden hacerse de sales amina

secundarias, terciarias o cuaternarias, tal como trometamina, dietilamina, *N*,*N*'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como alquilhaluro de (C_1-C_6) inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamilsulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

En una modalidad, las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

También dentro del alcance de la presente invención se encuentran los así denominados "profármacos" del compuesto de la invención. De esta manera, ciertos derivados del compuesto de la invención que puede tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí misma, cuando se administra en o sobre el cuerpo, puede convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por

escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como "profármacos". Información adicional en el uso de profármacos puede encontrarse en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. 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 reemplazar funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención 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).

Esta invención también abarca compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Alguien con experiencia en la técnica apreciará que los compuestos de la invención también pueden prepararse con ciertos grupos de protección que son útiles para purificación o almacenamiento y pueden removerse antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editada por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a edición, T. W. Greene y P. G. M.

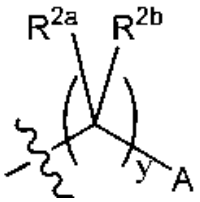
Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Típicamente, un compuesto de la invención se administró en una cantidad efectiva para tratar un padecimiento como se describe en la presente. Los compuestos de la invención se administran por cualquier ruta adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento pretendido. La dosis terapéuticamente efectiva de los compuestos requeridos para tratar el progreso de la condición médica se determina fácilmente por alguien con experiencia ordinaria en la técnica utilizando procedimientos preclínicos y clínicos familiares para las técnicas medicinales. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra, la cual aliviará en algún grado uno o más de los síntomas del trastorno que se trata.

Compuestos

Los compuestos de la Fórmula I, como se representan en lo anterior, tienen un núcleo bicíclico fusionado representado por 3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona. A la izquierda del núcleo, el anillo de piridinona se

sustituye con R^6, R^7, y una porción de heteroarilo (de 5 a 14 miembros) representada por X, en donde X se sustituye adicionalmente con R^1; y a la derecha del núcleo del anillo pirazinona se sustituye con R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} y una porción representada por:



en donde A se representa por una porción de cromanilo, cromenilo, isocromenilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, cicloalquilcromenilo de (C_3-C_6), cicloalquilisocromenilo de (C_3-C_6), cicloalquilbenzofuranilo de (C_3-C_6), o cicloalquilindenilo de (C_3-C_6).

En ciertas modalidades, en la Fórmula I como se representan en lo anterior, A se representa por la Fórmula A1, Fórmula A2, Fórmula A3, o Fórmula A4, como se representa en lo anterior, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, y, y z son como se define en lo anterior; y X se representa por:

Xi) un heteroarilo de (5 a 6 miembros) que contiene de 1-2 heteroátomos;

Xii) un heteroarilo de (6 miembros) que contiene de 1-2 heteroátomos; o

Xiii) un heteroarilo de (5 miembros) que contiene de 1-2 heteroátomos.

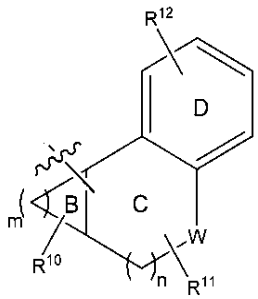
En algunas otras modalidades, el heteroarilo de (5 a 6 miembros) se selecciona del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo.

En ciertas modalidades, el heteroarilo de (6 miembros) se selecciona del grupo que consiste de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo.

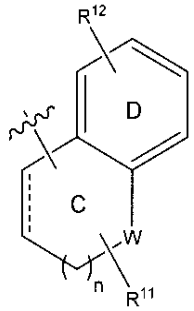
En algunas otras modalidades, el heteroarilo de (5 miembros) se selecciona del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, y oxazolilo.

En algunas otras modalidades, X es un heteroarilo de (5 miembros), en donde el heteroarilo es imidazolilo.

En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, como se representa en lo anterior, X se representa por Xi, Xii o Xiii como se describe inmediatamente en lo anterior, y A se selecciona de A1 o A3, como se representa en lo siguiente:



A1



A3

en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y alquenilo de (C_2-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y alquenilo de (C_2-C_6) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de flúor, hidroxi y alcoxi de (C_1-C_6);

R^{2a} y R^{2b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y fenilo; en donde el alquenilo

de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3- C_8), y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxilo, alquilo de (C_1-C_3), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_3), y flúor; o R^{2a} y R^{2b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8) o un heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) y el heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres de R^8;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor; o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de

ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^{5a} y R^{5b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor; o R^{5a} y R^{5b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6), y -

OR^9; a condición de que R^6 y R^7 no sean ambos hidroxi;

R^8, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor;

z es un número entero de 1;

y es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

 es un enlace que se conecta de cualquier átomo de carbono del anillo B o anillo C que sea químicamente permisible;

m es 1;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta cinco R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo

de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$ y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con hasta tres de halógeno, hidroxilo, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{10} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$, cicloalquilo de (C_3-C_6), y

heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de

(C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo de (C_3-C_6), y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo

de (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); y

es un enlace simple o doble.

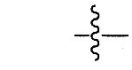
En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, X se representa por Xi, Xii, o Xiii, y A se representa por A1 o A3, como se describe en lo anterior, en donde:

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 cada uno son independientemente hidrógeno;

z e y cada uno son 1;

 es un enlace que se conecta de cualquier átomo de carbono del anillo B o anillo C que sea químicamente permisible;

m es 1;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen cada una opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), -SF_5, y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6);

y _____ es un enlace simple.

En ciertas modalidades, en la Fórmula I, como se describe inmediatamente en lo anterior:

R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; y

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno son independientemente

i) hidrógeno; o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo.

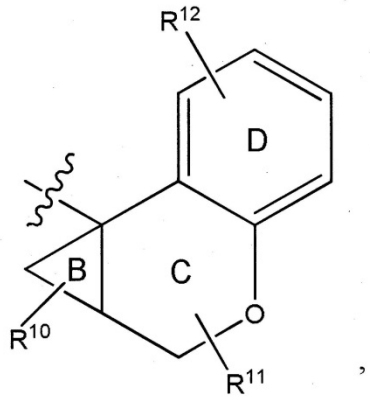
En algunas otras modalidades, R^1 es metilo; y R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno son independientemente hidrógeno.

En algunas otras modalidades, R^1 es metilo; R^{2a}, R^{2b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno son independientemente hidrógeno; y uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra modalidad, R^1 es metilo; uno de R^{2a} y R^{2b} es hidrógeno y el otro es metilo; y R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno son independientemente hidrógeno.

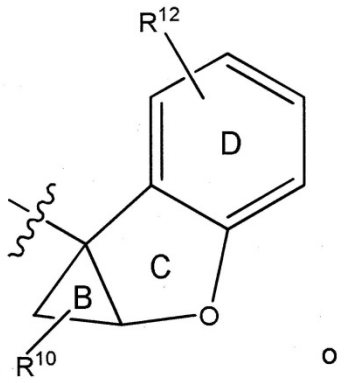
En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, como

se describe en lo anterior, A se selecciona de A1 o A3 como se representa en lo anterior, m es 1, W es un átomo de oxígeno, n es un número entero seleccionado de 0 ó 1, y y representa un doble enlace, de tal manera que A se representa por una Fórmula seleccionada del grupo que consiste de A1a, A1b, y A3a:



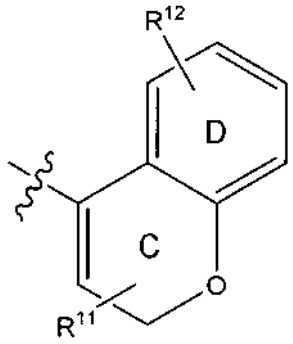
A1a

,



A1b

o



A3a

en donde:

X es un heteroarilo de (5 miembros) seleccionado de

triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, o oxazolilo;

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 cada uno son independientemente hidrógeno;

z e y cada uno son 1;

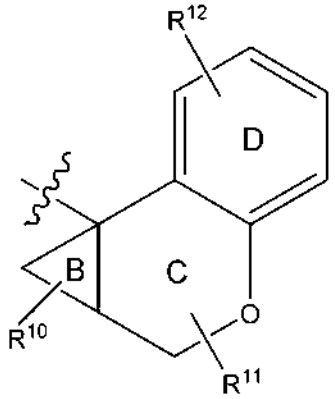
el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen cada una opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), -SF_5, y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6).

En algunas otras modalidades, Fórmula I es como se describe inmediatamente en lo anterior, en donde X es un heteroarilo de (5 miembros), en donde el heteroarilo es imidazolilo; y R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo es metilo.

En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, como se describe en lo anterior, A es A1 como se representan en lo anterior, m es 1, W es un átomo de oxígeno, y **n es 1**, de tal manera que A se representa por la Fórmula A1a:



A1a

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 cada uno son independientemente hidrógeno;

z e y cada uno son 1;

el anillo B se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); el anillo C se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros); y el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo o

trifluorometilo.

En ciertas modalidades, la Fórmula I es como se describe inmediatamente en lo anterior, en donde:

cada R^{10} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro, o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo **de** (C_1-C_6) **e**s metilo;

cada R^{11} se selecciona de:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo; o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclobutilo; o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) en donde el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

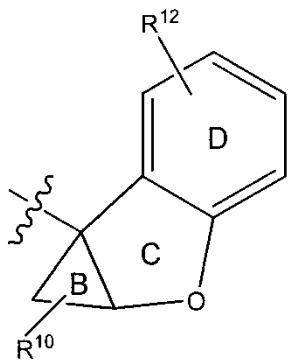
iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de metilo y trifluorometilo.

En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, como se describe en lo anterior, A es A1 como se representa inmediatamente en lo anterior, m es 1, W es un átomo de oxígeno, y n es 0, de tal manera que A se representa por la Fórmula A1b:



A1b

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 cada uno son independientemente hidrógeno;

z e y cada uno son 1;

el anillo B se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); y el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado de metilo o trifluorometilo.

En ciertas modalidades, la Fórmula I es como se describe inmediatamente en lo anterior:

R^{10} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro, o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; y

R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionado de metilo y trifluorometilo.

En algunas otras modalidades, en la Fórmula I, como

se describe en lo anterior, A es A3 como se representa inmediatamente en lo anterior, W es un átomo de oxígeno, n es 1, y representa un doble enlace, de tal manera que A se representa por la Fórmula A3a:

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 cada uno son independientemente hidrógeno;

z e y cada uno son 1;

el anillo C se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo

de (C_1-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros); y el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado de metilo y trifluorometilo.

En ciertas modalidades, la Fórmula I es como se describe inmediatamente en lo anterior:

cada R^{11} se selecciona de:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo; o

dos R^{11} tomados junto con el átomo de carbono al cual se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclobutilo; o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) en donde el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

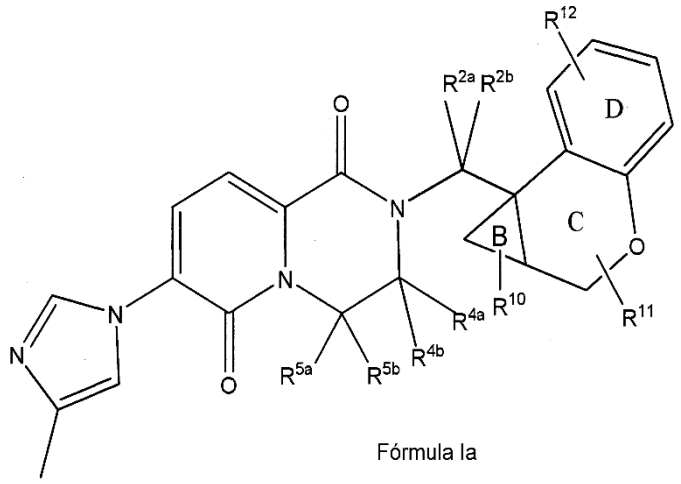
vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de metilo y trifluorometilo.

Para elucidar adicionalmente los compuestos de la presente invención, en donde X es un anillo heteroarilo (de 5 miembros) y el anillo de heteroarilo (de 5 miembros) es imidazolilo, y A es un ciclopropacromenilo, un ciclopropabenzofuranilo o una porción de cromenilo, los

siguientes subgéneros se describen en lo siguiente:

La Fórmula Ia, como se representa en lo siguiente, es un subconjunto de la Fórmula I, como se representa en lo anterior, en donde A es A1a como se representa en lo anterior, X es un heteroarilo de (5 miembros) en donde el heteroarilo es imidazolilo, R^1 es a alquilo de (C_1-C_6) en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo, R^6 y R^7 cada uno son hidrógeno, e y, y z cada uno son un número entero de 1:



Fórmula Ia

En ciertas modalidades, en la Fórmula Ia, como se representan en lo anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta dos R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de

halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta dos R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heteroarilo de(4 a 6 miembros); y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), -SF_5, o cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6).

En ciertas modalidades, la Fórmula Ia es como se describe inmediatamente en lo anterior:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta dos R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro, o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta dos R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona de:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo; o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6) en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo; o

ii) un heteroarilo (de 4 a 6 miembros), en donde el heteroarilo (de 4 a 6 miembros) es oxetanilo; y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de

(C_1-C_6) es metoxi;

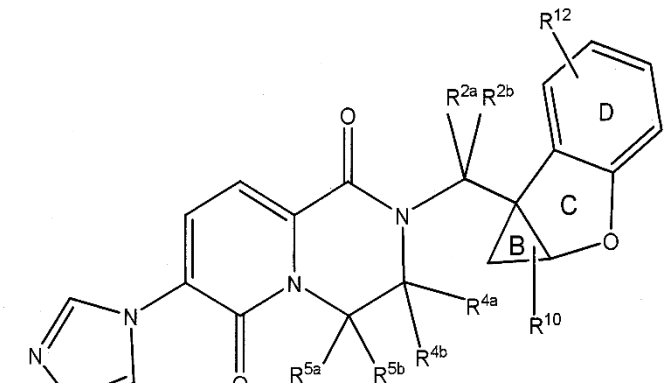
iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionado de metilo y trifluorometilo.

La Fórmula Ib, como se representa en lo siguiente, es un subconjunto de la Fórmula I como se representa en lo anterior, en donde A es A1b como se representan en lo anterior, X es una heteroarilo de (5 miembros), en donde el heteroarilo es imidazolilo, R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo, R^6 y R^7 cada uno son hidrógeno, e y y z cada uno son un número entero de 1:



En ciertas modalidades, en la Fórmula Ib, como se representa en lo anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta dos R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, o cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6).

En ciertas modalidades, la Fórmula Ib es como se

describe inmediatamente en lo anterior:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro, o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

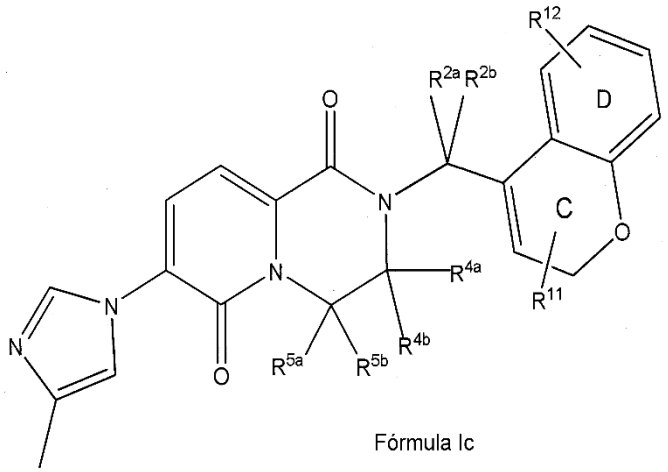
iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionado de metilo y trifluorometilo.

La Fórmula Ic, como se representa en lo siguiente, es un subconjunto de la Fórmula I como se representa en lo anterior, en donde A es A3a como se representa en lo anterior, X es un heteroarilo de (5 miembros), en donde el heteroarilo es imidazolilo, R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo, R^6 y R^7 cada uno son hidrógeno, e y, y z cada uno son un número entero de 1:



Fórmula Ic

En ciertas modalidades, en la Fórmula Ic, como se representa en lo anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heteroarilo (de 4 a 6 miembros); y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde cada R^{12} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, o cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6).

En ciertas modalidades, la Fórmula Ic es como se describe inmediatamente en lo anterior:

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta

tres R^{11}, en donde cada R^{11} se selecciona de:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo; o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6) en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo; o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6) en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo; o

ii) un heteroarilo (de 4 a 6 miembros), en donde el heteroarilo (de 4 a 6 miembros) es oxetanilo; y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R12, en donde cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de

(C_1-C_6) es metoxi;

iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$;

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de metilo y trifluorometilo.

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

En ciertas modalidades, los compuestos seleccionados de la presente invención pueden ser útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Niemann-Pick tipo C en un paciente, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

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

Farmacología

La investigación de la enfermedad de Alzheimer (AD) indica que la enfermedad se asocia con la acumulación de placas en formas y tamaños variable en el cerebro. Las placas primarias asociadas con AD se encuentran compuestas de proteína beta amiloide (Aβ). Aβ se produce cuando el precursor de proteína amiloide (APP) experimenta proteólisis sucesiva por β- y γ-secretasa (Haas et al., "Trafficking and proteolytic processing of APP". Cold Spring Harbor Perspect. Med., 2011). La γ-secretasa es un gran complejo de cuatro diferentes proteínas integrales, una de las cuales se ha identificado como un componente catalítico que comprende un componente integrado en la membrana inusual (De Strooper, Bart et al., "Presenilins and γ-secretase: Structure,

Function, and Role in Alzheimer's Disease". Cold Spring Harbor Perspect. Med. 2012;2:a006304). Los componentes catalíticos, conocidos como presenilinas, fueron descubiertos primero como sitios de mutaciones sin sentido responsables de la aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer. Las proteínas de membrana de multipaso codificadas se encontraron subsecuentemente para ser los componentes catalíticos de γ-secretasas, complejos de aspartil proteasa integrada a la membrana responsable de generar el término carboxilo de la proteína beta amiloide del precursor de proteína amiloide. (De Strooper, Bart et al.; 2012). Por consiguiente, las proteínas γ-secretasa objetivo para el descubrimiento del fármaco se han vuelto un foco principal de investigación de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención se cree que son moduladores γ-secretasa y pueden utilizarse para tratar padecimientos o enfermedades del sistema nervioso central identificados para tener actividad de γ-secretasa mejorada, tal como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C; trastornos neurológicos (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; apoplejía; enfermedades cerebrovasculares (que incluyen

arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (que incluye amnesia, demencia senil, demencia asociada con VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con droga, mioclono, distonia, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad de VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, y deterioro cognitivo leve); disquinesia tardía; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular que incluyen temblores; deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome X frágil); trastornos del sueño (que incluyen hipersomnia, trastorno del sueño de ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (que incluyen trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, agorafobia, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastornos ficticios (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos de control de impulsos (incluyendo juego compulsivo y trastorno

explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión sicótica, síndrome premenstrual (PMS), trastorno disfórico premenstrual (PDD), y depresión postparto); trastornos sicomotrices; trastornos sicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, y trastorno delirante); dependencia a fármacos (incluyendo dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia a la nicotina y síndrome de abstinencia de drogas); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de la ingesta convulsiva, hiperfagia, obesidad, trastornos de alimentación compulsivos y patofobia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos de daño neuronal (que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; tinitus, deterioro y pérdida de la audición; y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (que incluyen trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de conducta, y autismo) en un mamífero, de preferencia un humano, que comprende

administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Niemann Pick tipo C; lesión cerebral; apoplejía; trastorno cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno siquiátrico (tal como ansiedad; trastorno ficticio; trastorno de control de impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno sicomotor; trastorno sicótico; farmacodependencia; trastorno de la alimentación; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, de preferencia un humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

La revisión del texto de la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales

(DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en la presente. El técnico con experiencia reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías, y sistemas de clasificación para trastornos descritos en la presente, incluyendo aquellos como se describe en el DMS-IV y que los sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

Formulaciones

Los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto ingresa al tracto gastrointestinal, o la administración bucal o sublingual puede emplearse, por la cual los compuestos entran al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal,

intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o mucosa, es decir, dérmica o transdérmicamente. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación. En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden administrarse rectal o vaginalmente. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído.

El régimen de dosificación para el compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basan en una variedad de factores, que incluyen el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De esta manera el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0.01 mg a

aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de los padecimientos indicados en lo anterior. En una modalidad, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrado en dosis simples o divididas) es típicamente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra modalidad, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra modalidad, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg del compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una modalidad, dosificación es de 0.01 a 10 mg/kg/día. En otra modalidad, la dosificación es de 0.1 a 1.0 mg/kg/día. Las composiciones de unidad de dosificación pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no más de 4 veces). Las dosis múltiples por día típicamente pueden utilizarse para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en la forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0,

100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Intravenosamente, la dosis puede variar de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de índice constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, canino, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcino, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarca mamíferos en el útero. En una modalidad, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier sexo y en cualquier etapa de su desarrollo.

En otra modalidad, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los padecimientos citados en la presente.

Para el tratamiento de los padecimientos

denominados en lo anterior, los compuestos de la invención pueden administrarse como compuestos per se. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a que su mayor solubilidad acuosa se relaciona con el compuesto original.

En otra modalidad, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentada con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, la cual puede contener de 0.05% a 95% en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede estar acoplado con polímeros adecuados como portadores de fármacos dirigibles. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta adecuada, de preferencia en la forma de una composición farmacéutica adaptada a una ruta, y una dosis efectiva para el tratamiento pretendido. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse oral, rectal, parenteral, o tópicamente.

La administración oral de una forma de dosis sólida, por ejemplo, puede presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o suaves, píldoras, sellos medicinales, grageas, o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra modalidad, la administración oral puede ser en una forma de polvo o gránulo. En otra modalidad, la forma de dosis oral es sub-lingual, tal como, por ejemplo, una gragea. En tales formas de dosis sólidas, los compuestos de la invención se combinan ordinariamente con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, tabletas, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de regulación o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

En otra modalidad, la administración oral puede ser en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica (es decir, agua). Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales

como agentes de humectación, emulsificación, suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes), y/o perfumantes.

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

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de yontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o de inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aspersiones, ungüentos, y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se

administran por un dispositivo transdérmico, la administración se realizará utilizando un parche ya sea del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Los mejoradores de penetración pueden incorporarse - véase, por ejemplo, Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en donde el compuesto de esta invención se disuelve o se suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auditiva puede estar en la forma de gotas o una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, pH-ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por

ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como el ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, pueden incorporarse junto con un conservador, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Para administración internasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en la forma de una solución o suspensión de un recipiente de aspersión de bomba que se aprieta o se bombea por el paciente o como una presentación de aspersión en aerosol de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en la forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componente mezclado, por

ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador (de preferencia un atomizador utilizando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Tal forma de dosis rectal puede ser en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden utilizarse diversas alternativas cuando sea apropiado.

Otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica también pueden utilizarse. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tal como la formulación efectiva y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones efectivas y

procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversos padecimientos o estados de enfermedad. Los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultánea (ya sea en la misma forma de dosis o en forma de dosis separada) o secuencialmente. Un agente terapéutico ejemplar, puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más

compuestos pueden administrarse simultánea, concurrente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo al mezclar los compuestos antes de la administración o al administrar los compuestos en el mismo punto en el tiempo aunque en diferentes sitios anatómicos o utilizando diferentes rutas de administración.

Las frases "administración concurrente", "co-administración", "administración simultánea", y "administrado simultáneamente" significa que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto modulador de γ-secretasa como se proporciona por los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse secuencial o simultáneamente, en forma de dosificación separada o combinada en una forma de dosificación simple. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo

agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de la presente invención, dependiendo de la enfermedad, trastorno, o padecimiento a ser tratado. 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 de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE), demarcario, Debio 9902 (también conocido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromohidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINIL, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquina, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, edrofonio (ENLON, TENSILON), e INM-176;

(ii) amiloide-β (o fragmentos del mismo), tal como $A\beta_{1-15}$ conjugado con el epítopo de unión pan HLA DR (PADRE),

ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106, y V-950;

(iii) los anticuerpos para amiloide-β (o fragmentos de los mismos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y aquellos descritos en las Publicaciones de Patente Internacional Nos. WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europea Nos. EP0994728 y 1257584, y en la Patente de los Estados Unidos No. 5,750,349;

(iv) agentes reductores o inhibidores de amiloide (que incluyen aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilización amiloide) tales como dimebon, davunetida, eprodisato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapsos, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrinina, bisnorcimserina (también conocida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona,

clioquinol (también conocida como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofen (Ansaid, Froben) y su enantiómero *R* tarenflurbil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenaco sódico (VOLTAREN), diclofenaco potásico, sulindac (CLINORIL), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxeno (NAPROSYN), naproxeno sódico (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima degradante de insulina (también conocida como insulisina), el extracto de gingko biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), compuesto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzóico), NGX-96992, neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutral (NEP)), scyllo-inositol (también conocido como scyllitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoreno, Inhibidores de BACE tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de gama secretasa tal como ELND-007; y de inhibidores de RAGE

(receptor para productos finales de glicación avanzado), tal como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos No.7,285,293, que incluyen PTI-777;

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

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

(vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztropina

(COGENTIN), trihexifenidil (ARTANE), difenhidramina (BENADRIL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), diciclovérina (BENTIL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL);

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

(ix) antisicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, también conocida como SM-13496; Dainippon Sumitomo),

aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiothixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN), y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

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

(xi) inhibidores de catecol *O*-metiltransferasa

(COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;

(xii) estimulantes del sistema nervioso central, tal como atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (también conocido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del CNS, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina, y dsulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexamfetamina (VYVANSE), y benzfetamina (DIDREX);

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

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

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

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

(xvii) agonistas del receptor del ácido gama-aminobutírico (GABA), tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), siclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida

(GABRENE), y clometiazol;

(xviii) agonistas de histamina 3 (H3) tales como ciproxifan, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, trans-*N*-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutancarboxamida (PF-3654746 y aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; Publicaciones de Patente internacional Nos WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, y WO2007/088462; y la Patente de los Estados Unidos No.7,115,600);

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

(xx) inmunosupresores tales como metotrexato

(TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato mofetil (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteina, etanercept (ENBREL), y 4-(benciloxi)-5-[(5-undecil-2*H*-pirrol-2-iliden)metil]-1*H*,1'*H*-2,2'-bipirrol (también conocido como PNU-156804);

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

(xxii) levodopa (o su metil o etiléster), solo o en combinación con un inhibidor de DOPA decarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α-metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, o ***m***-hidroxibencilhidrazina);

(xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, cetamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfano, dextrorfano, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorphanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959

(ambos de Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocido como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaina, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERES0TAT), gavestinel, y remacimida;

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

(xxv) agonistas del receptor muscarínico (particularmente subtipo M1), tal como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betancol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), bencensulfonato de furtretonio, *p*-toluensulfonato

de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals), y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) fármacos neutroprotectores tales como bosutinib, condoliasa, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, oxima 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona, desmoteplasa, anatibant, astaxanthin, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, isproniclina, bis(4-β-D-glucopiranosiloxibencil)-2-β-D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (también conocido como dactilorina B o DHB), formobactina, xaliprodeno (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (también conocida como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambas de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (también conocida como SA-450 y Msc-1), factor estimulante de colonia de granulocito (también conocido como AX-200), BAY-38-7271 (también conocido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (también conocido como

oligotropinas), piridoxal 5’-fosfato (también conocido como MC-1), microplasmin, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), stilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research), y zonampanel;

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

(xxviii) inhibidores de recaptación norepinefrina (noradrenalina), tal como atomoxetina (STRATTERA), doxepin (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTILO, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropion (WELLBUTRIN), y radaxafina;

(xxix) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo pero no limitados a, (a) Inhibidores de PDE1 (por

ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos No.6,235,742), (b) Inhibidores de PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, y aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,174,884), (c) inhibidores de PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, parogrelil, y pimobendan), (d) inhibidores de PDE4 (por ejemplo, apremilast, ibudilast, roflumilast, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofimilast, oglemilast (también conocido como GRC 3886), tetomilast (también conocido como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHILO, THEOLAIR), arofilina (también conocido como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafilo (VIAGRA, REVATIO), tadalafilo (CIALIS), vardenafilo (LEVITRA, VIVANZA), udenafilo, avanafilo, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafilo, mirodenafilo, DA-8159, y aquellos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083, y WO2007/122466), (f)

inhibidores de PDE7; (g) inhibidores de PDE8; (h) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y aquellos descritos en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. S2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, y USSN 12/118,062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), (i) inhibidores de PDE10 tales como 2-({4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxy}metil)quinolina (PF-2545920), y SCH-1518291, y (j) inhibidores de PDE11;

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

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

(xxxii) inhibidores de γ-secretasa y moduladores, tales como BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck),

DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-*N*-[2-etil-1(*S*)-(hidroximetil)butil]bencensulfonamida;

(xxxiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitritamina) 1A (5-**HT_{1A}**), tales como spiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, *S*(-)-UH-301, NAN 190, lecozotan;

(xxxiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitritamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina, y zicronapina;

(xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitritamina) 4 (5-HT_4), tal como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitritamina) 6 (5-HT_6), tales como A-964324, AVI-101, AVN-211, mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metiotepina (también conocida como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (también conocida como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB- 271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inhibidores de recaptación de serotonina

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

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastico básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), neublastina, meteorina, y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm), y AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) inhibidores del transportador 1 de glicina tal como paliflutina, ORG-25935, JNJ-17305600, y ORG-26041;

(xl) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-

729327, y *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida; y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en realizar los métodos de tratamiento descritos en lo anterior. En una modalidad, los kits contienen una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente invención.

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

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse por los métodos descritos en lo siguiente, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos de rutina conocidos en la técnica [tal como aquellos métodos descritos en los libros de referencia estándar tales como el

COMPENDIO DE MÉTODOS SINTÉTICOS ORGÁNICOS, Vol. I-XII (publicado por Wiley-lnterscience)]. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, a aquellos descritos en lo siguiente.

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

Compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción discutidos en lo siguiente. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los Esquemas se definen como en lo anterior. El aislamiento y purificación de los productos se lleva a cabo por procedimientos estándar, los cuales se conocen por un químico

de experiencia ordinaria.

Se entenderá por alguien con experiencia en la técnica que los diversos símbolos, superíndices y subíndices utilizados en los esquemas, métodos y ejemplos se utilizan para conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el cual se introducen en los esquemas, y no se pretende que correspondan necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones anexas. Los esquemas son representativos de los métodos útiles en sintetizar los compuestos de la presente invención. No son para limitar el alcance de la invención de cualquier forma.

Esquemas

Cuando se utilizan intermediarios para sintetizar los compuestos de la presente invención incorporan un centro básico, sus sales de adición ácida adecuadas pueden emplearse en trayectorias sintéticas. Tales sales de adición adecuadas incluyen pero no se limitan a aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, iodhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, nítrico, carbónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, etansulfónico, fumárico, láctico, maleico, metansulfónico,

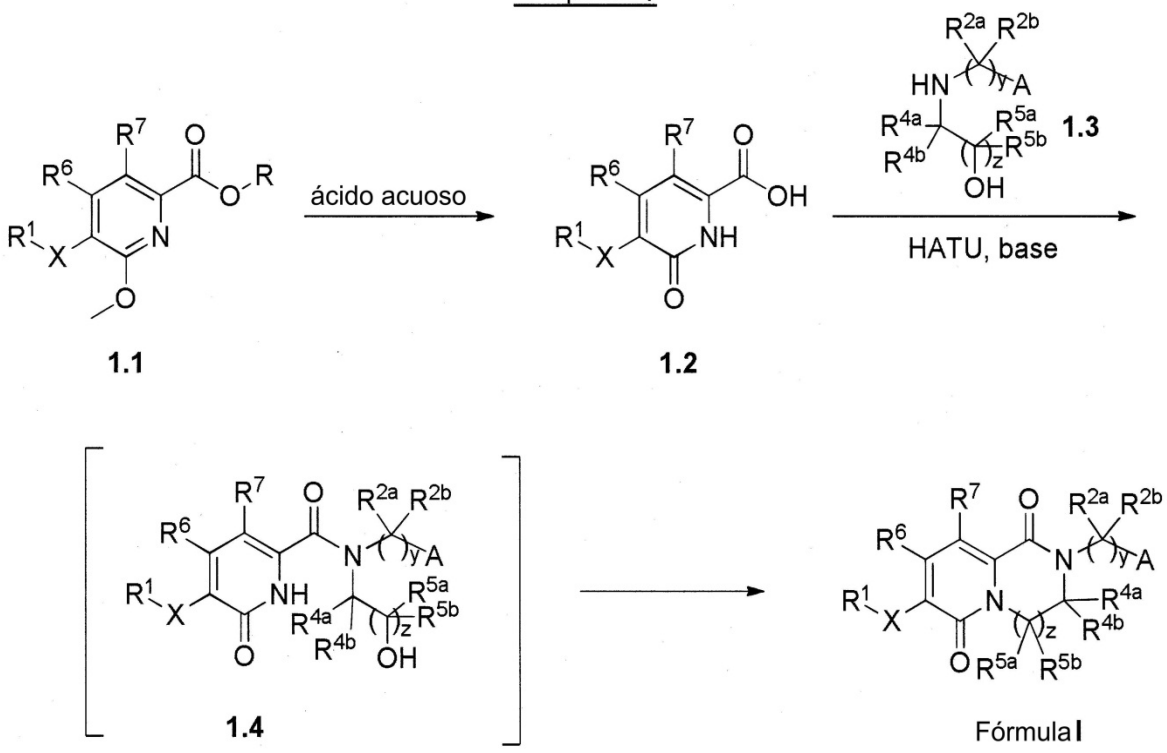
trifluorometansulfónico, succínico, toluensulfónico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen pero no se limitan a las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica, y sulfónica de ácidos orgánicos.

Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, lactato, maleato, fumarato, benzoato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, toluensulfonato, adipato, butirato, camforato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, 3-fenilpropionato, pivalato, y undecanoato.

Además, donde se utilizan intermediarios para preparar compuestos de la invención que llevan una porción acídica, pueden emplearse sales adecuadas del mismo para síntesis. Tales sales incluyen sales de metal álcali, por ejemplo, sales de litio, sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como aminas o cationes de amonio cuaternario. Las sales orgánicas

de tales intermediarios acídicos pueden hacerse de aminas primaria, secundaria o terciaria tales como metilamina, dietilamina, etilendiamina o trimetilamina. Las aminas cuaternarias pueden prepararse por reacción de aminas terciarias con agentes tales como alquilhaluro de (C_1-C_6) inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamilsulfatos), arilalquilhaluro (por ejemplo, bencil y fenetil bromuros), y otros.

Esquema 1

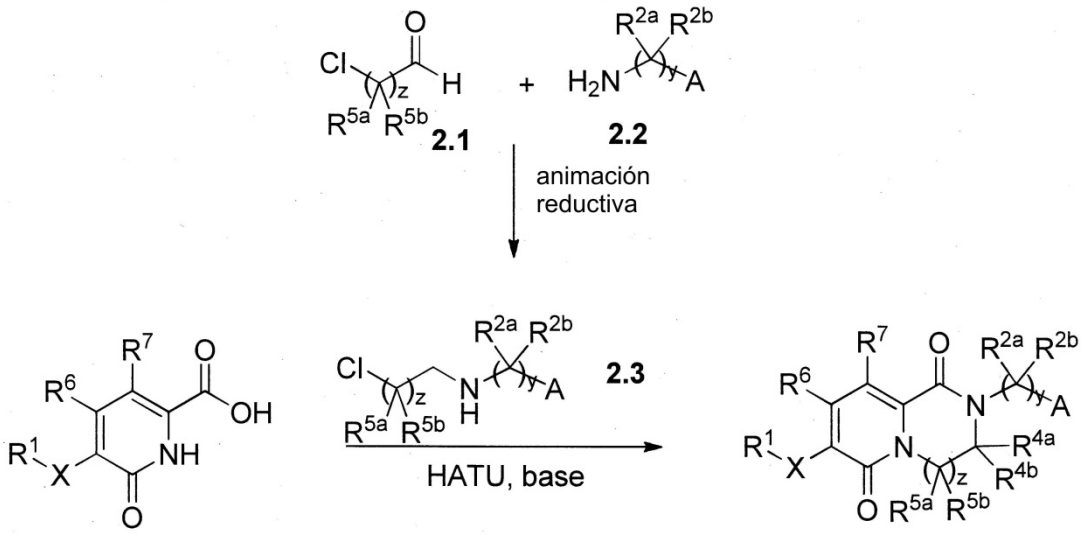


El Esquema 1 anterior ilustra una secuencia sintética para la preparación de compuestos representados por la Fórmula **I**. En la etapa inicial de la síntesis, como se representa, un éster apropiado de un compuesto de la Fórmula **1.1**, en donde R, típicamente un alquilo de (C_1-C_6) tal como metilo, etilo, ter-butilo y similares, se calientan en la presencia de un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico para proporcionar el ácido de piridinona correspondiente de la Fórmula **1.2**. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R^1-X, R^6 y R^7 de la Fórmula **1.1** deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo **1** puede prepararse utilizando el Esquema 1 de reacción, donde R^1 se representa por metilo, X se representa por imidazolilo, y R^6 y R^7 de la Fórmula **1.1** son cada uno representados por hidrógeno.

Después, el intermediario ácido de la Fórmula **1.2** se somete a un acoplamiento de amida y la reacción de ciclización *in situ* con un alcohol amino de la Fórmula **1.3**

utilizando un reactivo de acoplamiento de amida apropiado tal como HATU [hexafluorofosfato *de O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio]. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y en un solvente tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. Durante esta etapa, y y z de la Fórmula **1.3** deben representarse por un número entero como se desea en el producto final, y los sustituyentes A, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo **1** puede prepararse utilizando el Esquema 1 de reacción, donde R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b} son cada uno hidrógeno, cada uno de y y z son 1, y A representa 6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2H-cromeno-4-ilo.

Esquema 2

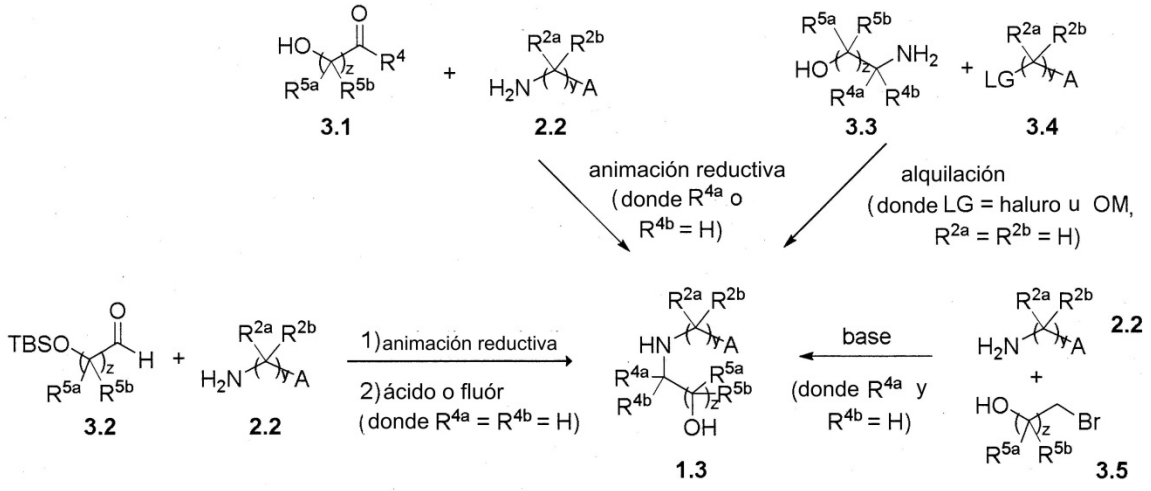


El Esquema 2 anterior ilustra otra secuencia sintética para la preparación de los compuestos de la Fórmula **I**. La reacción de un cloroaldehído de la Fórmula **2.1** y una amina de la Fórmula **2.2** utilizando uno de muchos protocolos de aminación reductiva conocidos por aquellos con experiencia en la técnica proporciona la cloroalquilamina del compuesto **2.3**. Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a cabo utilizando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como metanol. Durante esta etapa, z del cloroaldehído de la Fórmula **2.1** y y de la amina de la Fórmula **2.2** debe representarse por un número entero como se desea en el producto final. Los sustituyentes R^{5a} y R^{5b} de la Fórmula **2.1** y los sustituyentes A, R^{2a}, y R^{2b} de la amina de la Fórmula **2.2** también deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo.

Después de la purificación, la cloroalquilamina

resultante de la Fórmula **2.3** puede aislarse y almacenarse como su sal clorhidrato. El compuesto final de la Fórmula **I** puede entonces prepararse al tratar una mezcla de cloroalquilamina de la Fórmula **2.3**, el ácido de la Fórmula **1.2** (Esquema 1), y una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado tal como BOP-CI [cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico], T3P [2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano] o HATU (de preferencia HATU) en un solvente tal como diclorometano. Durante esta etapa los sustituyentes R^1-X, R^6 y R^7 de la Fórmula **1.2** deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo.

Esquema 3



El Esquema 3 anterior representa las diversas secuencias sintéticas para la preparación del aminoalcohol de la Fórmula **1.3,** el cual puede visualizarse y desarrollarse fácilmente por alguien con experiencia en la técnica. Por ejemplo, el aminoalcohol de la Fórmula **1.3** puede prepararse al llevar a cabo una aminación reductiva de una cetona de la Fórmula **3.1** con una amina de la Fórmula **2.2** utilizando uno de muchos procedimientos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

Otro método implica la aminación reductiva de un aldehído de la Fórmula **3.2** con una amina de la Fórmula **2.2,** seguido por la remoción del grupo protector TBS utilizando un procedimiento adecuado que incluye el tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico o fluoruro tetrabutilamonio.

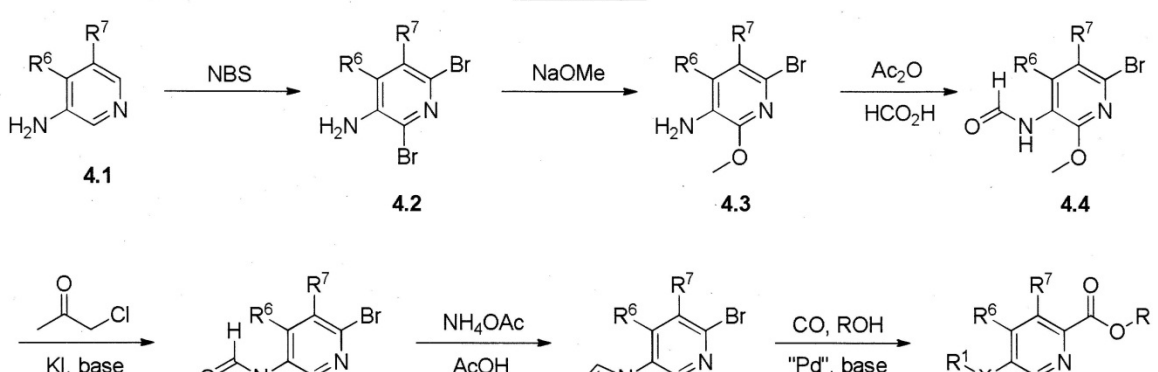
Otro método para la síntesis de un aminoalcohol de la Fórmula **1.3** implica la alquilación de una amina de la Fórmula **3.3** con un haluro o mesilato de la Fórmula **3.4.**

Aún otro método implica la alquilación de una amina

de la Fórmula **2.2** con un bromoalcohol de la Fórmula **3.5**. Los métodos de síntesis para diversas aminas de la Fórmula **2.2**, así como también métodos alternativos de preparación de aminoalcoholes de la Fórmula **1.3**, se ejemplifican en la Sección Experimental.

Una persona con experiencia en la técnica, que utiliza estas descripciones en combinación con lo que se conoce comúnmente en la técnica, puede generalizar adicionalmente esas síntesis para permitir el acceso a una amplia variedad de aminas de la Fórmula **2.2** y aminoalcoholes de la Fórmula **1.3**, que incluyen pero no se limitan a variaciones en las cuales y y z se representan por un número entero como se desea en el producto final, y los sustituyentes A, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b} se representan por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo.

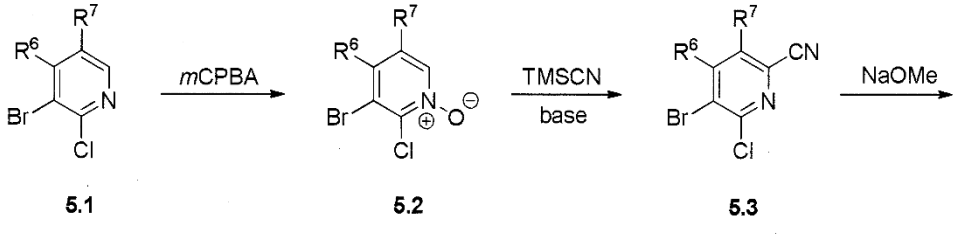
Esquema 4



El Esquema 4 ilustra una secuencia sintética para la preparación de los compuestos de la Fórmula **1.1** donde R^1-X = 4-metilimidazol-1-ilo. Un compuesto 3-aminopiridina de la Fórmula **4.1** se broma utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) en un solvente tal como una mezcla de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y agua. Durante esta etapa inicial los sustituyentes R^6 y R^7 se representan por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. El intermediario resultante de la Fórmula **4.2** se calienta entonces con metóxido de sodio en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano para dar el compuesto metoxi de la Fórmula **4.3.** El intermediario de la Fórmula **4.3** se trata entonces con una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico para dar una formamida de la Fórmula **4.4,** el cual se alquila con cloroacetona en la presencia de ioduro de potasio y una base tal como carbonato de cesio en un solvente adecuado tal como

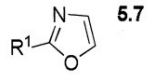
N,*N*-dimetilformamida. El intermediario resultante de la Fórmula **4.5** se calienta entonces en la presencia de NH_4OAc en ácido acético para proporcionar el derivado imidazol de la Fórmula **4.6**. Finalmente, el compuesto de la Fórmula **1.1** puede prepararse al someter el intermediario de la Fórmula **4.6** a una reacción de carbonización/esterificación. Esta transformación puede llevarse a cabo al calentar una solución del compuesto de bromo de la Fórmula **4.6** y una base tal como trietilamina en un solvente de alcohol apropiado ("ROH"), en donde R típicamente es un alquilo de (C_1-C_6) tal como metanol o etanol, bajo una atmósfera de CO en la presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(dppf)Cl_2•diclorometano {[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo diclorometano} para proporcionar el éster de la Fórmula **1.1**.

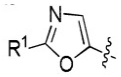
Esquema 5

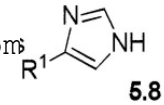


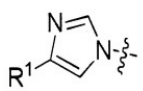
5.1 **5.2** **5.3**

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

B) Activación de CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros tales como  **5.7**

proporciona los compuestos de la Fórmula **1.1** en donde R^1-X- es 

C) Acoplamiento de Chan-Lam: Cu_2O o $Cu(OAc)_2$, heteroarilos de 5 miembros tales como  **5.8**

proporciona los compuestos de la Fórmula **1.1** en donde R^1-X- 

es

D) Acoplamiento de Suzuki: R^1X-Br, "Pd", base

donde X = un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros

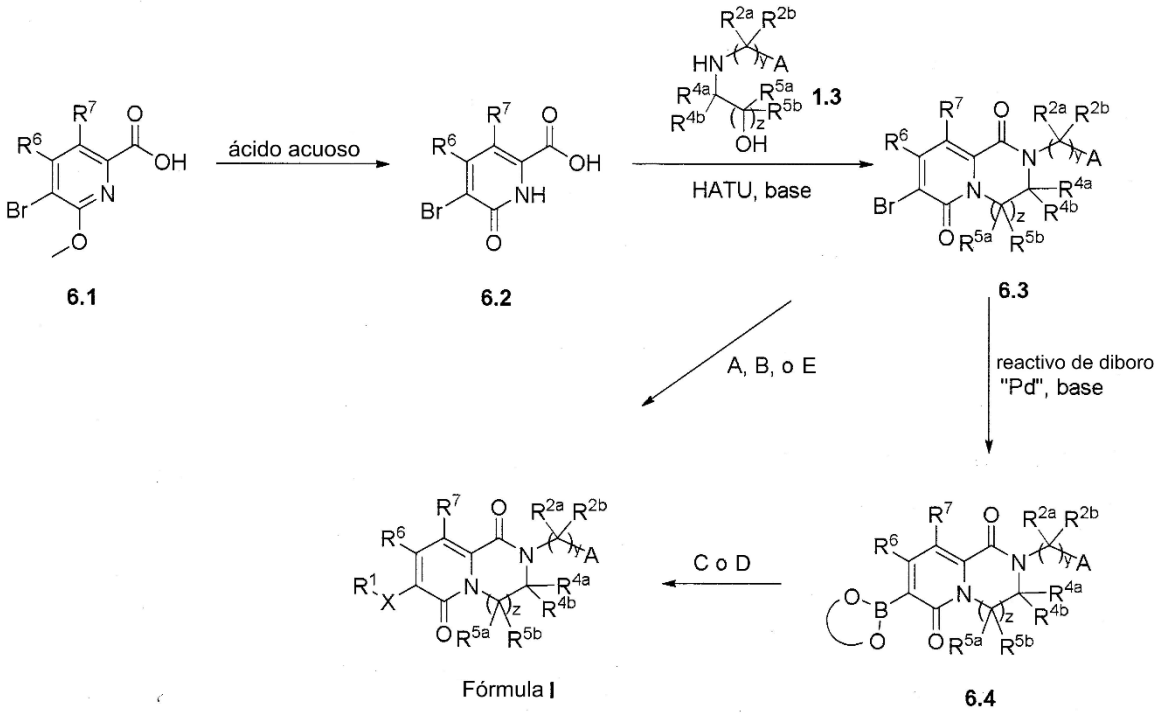
El Esquema 5 anterior representa secuencias sintéticas alternativas para la preparación de los compuestos de la Fórmula **1.1**. En una primera etapa, un derivado piridilo de la Fórmula **5.1** se oxida con un agente de oxidación tal como mCPBA [ácido 3-cloroperoxibenzoico] en un solvente adecuado tal como dicloroetano para dar el *N*-óxido correspondiente de la Fórmula **5.2**. Durante esta etapa inicial los sustituyentes R^6 y R^7 de la Fórmula **5.1** se representan por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. El *N*-óxido de la Fórmula **5.2** se calienta entonces en la presencia de TMSCN [cianuro de trimetilsililo] y una base tal como trietilamina en un solvente tal como acetonitrilo para dar el nitrilo intermediario de la Fórmula **5.3**. El éster correspondiente puede prepararse entonces a partir de la Fórmula **5.3** en dos etapas al someter la Fórmula **5.3** a metóxido de sodio en un solvente tal como THF, seguido por el tratamiento con un solvente de alcohol apropiado ("ROH"), en donde R típicamente es un alquilo de (C_1-C_6) tal como metilo, etilo y similares,

y un ácido tal como ácido clorhídrico. El éster de la Fórmula **5.5** es un intermediario versátil que permite la introducción de una variedad de heterociclos R^1-X. Por ejemplo, Fórmula **5.5** puede someterse a un acoplamiento Suzuki con un ácido heteroarilborónico, utilizando métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica [véase *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695]. Alternativamente, el compuesto de la Fórmula **5.5** puede acoplarse a un heterociclo X utilizando un procedimiento de arilación directo [véase D. Lapointe et al., *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 749-759, y referencias en el mismo]. Por ejemplo, **5.5** puede acoplarse a 2-metil-1,3-oxazol [Fórmula **5.7** donde R^1 = Me] al calentar en la presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como un dímero de cloruro de alilpaladio y una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como 1,4-dioxano, para dar el intermediario de la Fórmula **1.1** donde R^1-X = 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo.

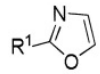
Alternativamente, el compuesto de la Fórmula **5.5** puede convertirse al boronato correspondiente de la Fórmula **5.6**, utilizando un acoplamiento transversal catalizado por paladio con un reactivo de diboro tal como 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano en la presencia de acetato de potasio y un catalizador de paladio tal como

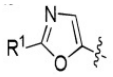
Pd(dppf)CI_2-diclorometano en un solvente tal como 1,4-dioxano. El intermediario de boronato resultante de la Fórmula **5.6** puede a su vez someterse a un acoplamiento Suzuki con un haluro heteroarilo para dar el compuesto final de la Fórmula **1.1**. Otro método para la introducción de un heterociclo X implica el uso de un acoplamiento de Chan-Lam [véase *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863-3865, y *Synthesis* **2008**, 5, 795-799]. Por ejemplo, el boronato de la Fórmula **5.6** puede acoplarse a un imidazol sustituido de la Fórmula **5.8** al calentar con una fuente de cobre adecuada tal como óxido de cobre (I) o acetato de cobre (II) en un solvente tal como metanol en la presencia de aire para dar el intermediario de la Fórmula **1.1** donde X = imidazol-1-ilo.

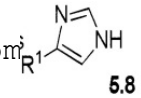
Esquema 6

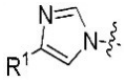


A) Acoplamiento de Suzuki: R^1X-$B(OH)_2$, "Pd", base

B) Activación de CH: "Pd", heteroarilos de 5 miembros tales como  5.7

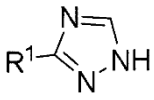
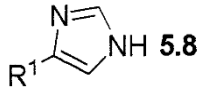
proporciona los compuestos de la Fórmula I en donde R^1-X- es 

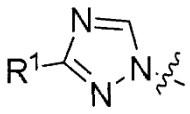
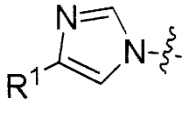
C) Acoplamiento de Chan-Lam: Cu_2O o $Cu(OAc)_2$, heteroarilos de 5 miembros tales como  5.8

proporciona los compuestos de la Fórmula I en donde R^1-X- es 

D) Acoplamiento de Suzuki R^1X-Br, "Pd", base

donde X = un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros

E) Base, y un heteroarilo tal como  6.5 o  5.8

proporciona los compuestos de la Fórmula I en donde R^1-X- es  o 

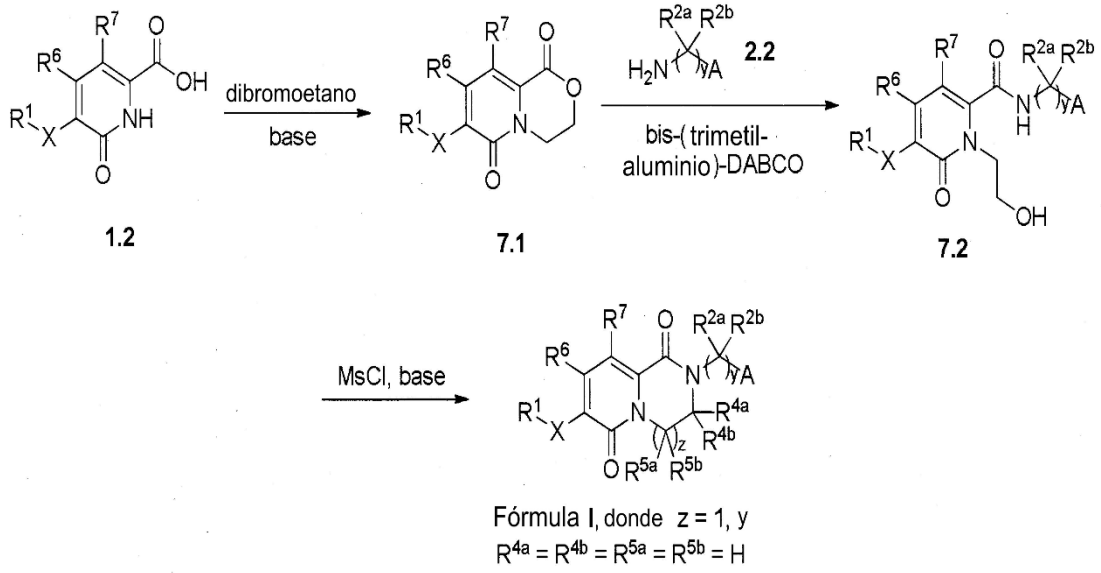
El Esquema 6 anterior ilustra aún otro conjunto de secuencias sintéticas para la preparación de los compuestos

de la Fórmula **I**. La etapa inicial comienza al calentar el compuesto de la Fórmula **6.1** en un ácido tal como ácido clorhídrico para dar el intermediario del ácido de piridinona de la Fórmula **6.2**. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R^6 y R^7 de la Fórmula **6.1** se representan por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. Después, el ácido de la Fórmula **6.2** puede someterse a una reacción de acoplamiento/ciclización con un aminoalcohol de la Fórmula **1.3** (Esquema 1) para dar un intermediario de la Fórmula **6.3** utilizando la química descrita en el Esquema 1. Durante esta etapa, y y z de la Fórmula **1.3** deben representarse por un número entero como se desea en el producto final, y los sustituyentes A, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, y R^{5b} deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida de la misma.

El compuesto final, Fórmula **I**, entonces puede formarse directamente a partir de la Fórmula **6.3** o mediante el boronato de la Fórmula **6.4**, utilizando las estrategias discutidas en el Esquema 5. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula **I** donde el heterociclo X se une al anillo piridinona mediante un enlace C-N puede formarse por

sustitución aromática nucleofílica. Por ejemplo, el triazol de la Fórmula **6.5** puede acoplarse a la Fórmula **6.3** al calentar en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y un solvente tal como DMSO para dar el compuesto final de la Fórmula **I** donde X = triazol-1-ilo.

Esquema 7



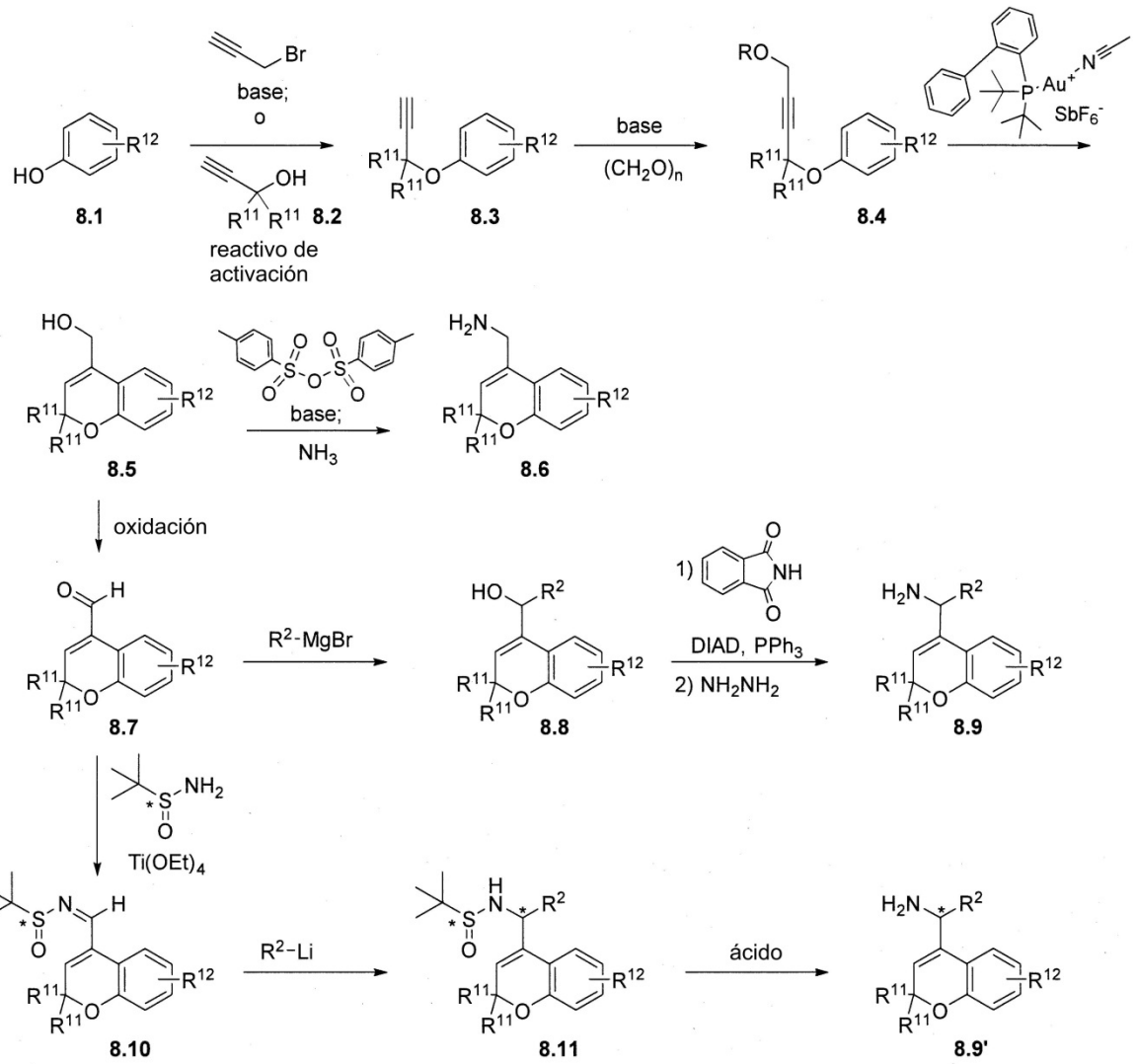
Fórmula **I**, donde z = 1, y $R^{4a} = R^{4b} = R^{5a} = R^{5b} = H$

El Esquema 7 ilustra otra secuencia sintética para la preparación de los compuestos de la Fórmula **I**, donde z = 1 y $R^{4a} = R^{4b} = R^{5a} = R^{5b} = H$. El método implica calentar una mezcla de un compuesto de la Fórmula **1.2** (Esquema 1), dibromoetano, y una base tal como carbonato de cesio en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida para dar el intermediario lactona de la Fórmula **7.1**. Durante esta etapa inicial, los sustituyentes R^6 y R^7 de la Fórmula **1.2** se

representan por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. La lactona de la Fórmula **7.1** entonces puede hacerse reaccionar con una amina de la Fórmula **2.2** (Esquema 2) en la presencia de un reactivo tal como DIBAL (hidruro de diisobutilalumino) o un aducto bis(trimetilalumino)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano en un solvente tal como THF para dar el alcohol amida de la Fórmula **7.2**. Durante esta etapa, y de la Fórmula **2.2** (Esquema 2) debe representarse por un número entero como se desea en el producto final, y los sustituyentes A, R^{2a}, y R^{2b} deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida de la misma. Este intermediario, a su vez, puede hacerse reaccionar con cloruro de metansulfonilo en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como THF, seguido por el tratamiento con una base tal como 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD) para dar el compuesto de la Fórmula **I** en donde z = 1 y R^{4a} = R^{4b} = R^{5a} = R^{5b} = H. Alternativamente, el cierre del anillo puede llevarse a cabo en una forma escalonada al convertir primero el alcohol de la Fórmula **7.2** en el cloruro correspondiente por el tratamiento con cloruro de tionilo,

seguido por la desprotonación de la amida NH con una base adecuada tal como bis(trimetilsilil)amida de litio para dar el compuesto final de la Fórmula **I**. Alternativamente, una solución de lactama **7.1** y amina **2.2** en *N*,*N*-dimetilformamida puede tratarse con 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina en *N*,*N*-dimetilformamida para formar el intermediario **7.2**, el cual se convierte entonces directamente a la Fórmula **I** por la adición de trifluoroacetato de etilo.

Esquema 8



Diversos métodos para la preparación de pareja de acoplamiento de amina de la Fórmula **2.2** general (Esquema 2) puede visualizarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica. Se describen un número de métodos sintéticos en la Sección Experimental que puede generalizarse para proporcionar muchas parejas de acoplamiento análogas de la Fórmula **2.2** general. El Esquema 8 resalta un subconjunto de procedimientos sintéticos posibles para las parejas **8.6, 8.9,** y **8.9'** de acoplamiento de amina específicos, que incorporan un sistema del anillo de cromeno. La síntesis comienza con alquilación de un fenol adecuadamente sustituido de la Fórmula **8.1.** En el caso donde ambos sustituyentes R^{11} son átomos de hidrógeno, la alquilación puede llevarse a cabo con 3-bromoprop-1-ina en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida y una base tal como carbonato de cesio para dar un éter de propargilo de la Fórmula **8.3** general. Alternativamente, la instalación de la unidad de propargilo puede llevarse a cabo mediante una reacción de Mitsunobu con but-2-in-1,4-diol para generar directamente el alcohol

propargilo de la Fórmula **8.4** donde R = H. En otros casos, donde los sustituyentes R^{11} no son hidrógeno, el fenol **8.1** puede ser alquilado con un derivado **8.2** de alcohol propargilo adecuadamente sustituido en la presencia de un reactivo de activación tal como anhídrido trifluoro acético, cloruro de cobre(II) y una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un solvente adecuado tal como acetonitrilo. El éter de propargilo resultante de la Fórmula **8.3** general entonces puede tratarse con una base tal como *n*-butilitio en un solvente tal como THF seguido por alquilación con paraformaldehído para dar **8.4** donde R = H. Alternativamente, la mezcla de reacción puede tratarse subsecuentemente con cloruro de acetilo para dar **8.4** donde R = acetato. El éter de propargilo intermediario de la Fórmula **8.4** general puede entonces experimentar ciclización para dar el intermediario de cromeno de la Fórmula **8.5**. Esta transformación puede llevarse a cabo utilizando una variedad de condiciones que incluyen pero no se limitan a aquellas ejemplificadas en la Sección Experimental. Por ejemplo, el derivado **8.4** de éter de propargilo puede tratarse con a catalizador tal como hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-ter-butilofosfin]oro(I) en un solvente tal como 1,2-dicloroetano

o diclorometano. En el caso donde R = acetato, este grupo protector entonces es fácilmente escindido por la adición de metanol y una base tal como carbonato de potasio para dar derivado **8.5** de cromeno. La conversión del alcohol primario de **8.5** a la amina **8.6** puede llevarse a cabo por una variedad de métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, **8.5** puede tratarse con anhídrido *p*-toluensulfónico en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano para dar el derivado *p*-toluensulfonato correspondiente, el cual a su vez se trata con una solución de amonio en metanol para dar la amina de la Fórmula **8.6**. Alternativamente, el alcohol **8.5** puede hacerse reaccionar con el iluro derivado de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un solvente tal como diclorometano, seguido por el tratamiento con amonio metanólico, para dar la amina **8.6**.

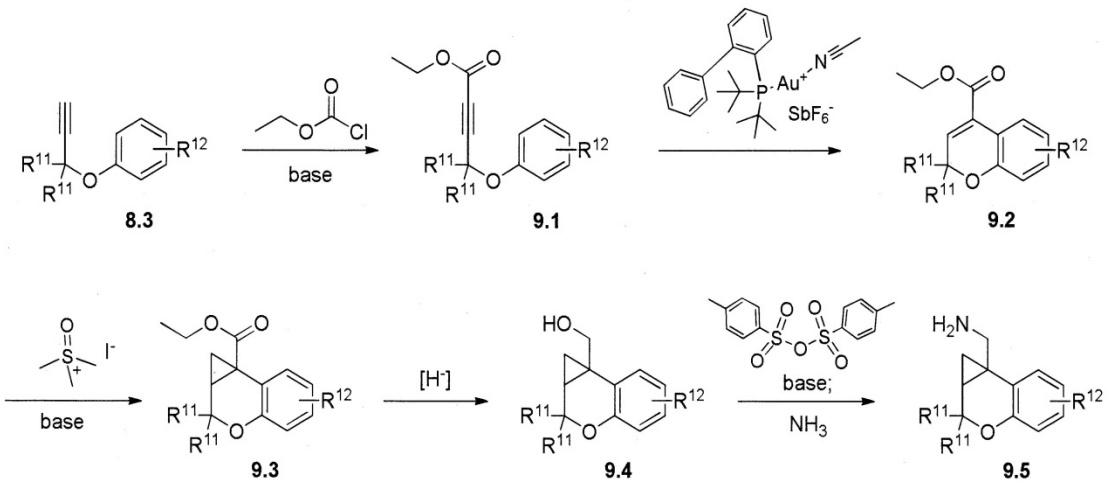
El derivado de alcohol de cromano de la Fórmula **8.5** puede oxidizarse al aldehído **8.7** correspondiente utilizando una de varias condiciones de oxidación. Por ejemplo, **8.5** puede tratarse con periodinano Dess-Martin en un solvente tal como diclorometano. El aldehído resultante de la Fórmula **8.7** se trata entonces con un reactivo organometálico

adecuadamente sustituido para instalar el sustituyente R^2. Por ejemplo, el aldehído **8.7** puede tratarse con reactivo de Grignard, tal como bromuro de metilmagnesio en un solvente tal como tetrahidrofurano para dar derivado **8.8** de alcohol donde R^2 = metilo. La conversión del alcohol funcionalmente en **8.8** para la amina **8.9** puede llevarse a cabo utilizando uno de varios métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, una reacción de Mitsunobu de **8.8** con ftalimida utilizando trifenilfosfina (PPh_3) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en un solvente tal como THF entonces es seguida al tratar con hidrazina en un solvente tal como etanol para dar la amina racémica de la Fórmula **8.9**. Los enantiómeros de la amina **8.9** puede separarse utilizando HPLC preparativa quiral. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse después de la conversión a la Fórmula I.

La preparación del enantiómero **8.9'** simple también puede llevarse a cabo mediante intermediarios de la Fórmula **8.10** y **8.11**. El aldehído **8.7** puede convertirse a sulfinamida **8.10** por el tratamiento con un enantiómero simple de 2-metil-2-propanesulfinamida y un ácido de Lewis tal como etóxido de titanio(IV) en un solvente tal como THF. La sulfinamida

resultante de la Fórmula **8.10** se trata entonces con un reactivo organometálico adecuadamente sustituido tal como metiltio en un solvente tal como THF para instalar el sustituyente R^2 y dar **8.11**. Finalmente, el auxiliar quiral de sulfinamida de **8.11** puede eliminarse al exponer al ácido clorhídrico en un solvente tal como 1,4-dioxano para dar la amida enantioenriquecida de la Fórmula **8.9'**. El exceso enantiomérico puede mejorarse por la separación utilizando HPLC preparativo quiral. Durante cualquiera de las etapas descritas en lo anterior, R^{11} y R^{12} deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida del mismo. Por ejemplo, el producto final del Ejemplo 1 pueden prepararse utilizando el Esquema 1 de reacción, donde cada R^{11} es un grupo metilo y R^{12} representa dos sustituyentes, uno de los cuales es cloro y el otro de los cuales es flúor.

Esquema 9



Múltiples métodos para la preparación de pareja de acoplamiento de amina de la Fórmula **2.2** general (Esquema 2) puede visualizarse por aquellos con experiencia en la técnica. El Esquema 9 representa un procedimiento sintético para un intermediario amina de la Fórmula **9.5**. Comenzando con el intermediario de éter de propargilo de la Fórmula **8.3**, la desprotonación con una base tal como *n*-butilitio en un solvente tal como THF, seguido por la acilación con cloroformiato de etilo, da un alquinoato de la Fórmula **9.1**. Durante esta etapa inicial, R^{11} y R^{12} deben representarse por las mismas porciones como se desea en el producto final, o una variación protegida de la misma. El intermediario de la Fórmula **9.1** puede experimentar ciclización al exponer a hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(1) en un solvente tal como 1,2-dicloroetano o diclorometano. El intermediario de cromeno resultante de la Fórmula **9.2** entonces se somete a ciclopropanación al exponer a ioduro de trimetilsulfoxonio y una base tal como *ter*-butóxido de potasio en un solvente adecuado tal como THF para

dar el derivado **9.3** de éster de ciclopropil cromano. La reducción de **9.3** al alcohol correspondiente puede llevarse a cabo utilizando un agente de reducción adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio en un solvente tal como THF. Un procedimiento alternativo para la preparación de intermediario **9.4** de alcohol cicloprofílico se somete al intermediario de alcohol cromeno de la Fórmula **8.5** a ciclopropanación utilizando diodometano y dietilzinc en un solvente tal como diclorometano. Finalmente, la conversión del alcohol **9.4** a amina **9.5** puede llevarse a cabo por una variedad de métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, **9.4** puede tratarse con anhídrido de p-toluensulfónico en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente tal como diclorometano para dar el derivado *p*-toluensulfonato correspondiente, el cual a su vez se trata con una solución de amonio en metanol para dar la amina de la Fórmula **9.5**. Alternativamente, el alcohol **9.4** puede hacerse reaccionar con el iluro derivado de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un solvente tal como diclorometano, seguido por el tratamiento con amonio metanólico para dar amina **9.5**. Los enantiómeros de la amina **9.4** pueden separarse utilizando el HPLC preparativo quiral.

Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse después de la conversión a la Fórmula **I**.

Procedimiento Experimental y Ejemplos de Trabajo

Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Los compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención pueden prepararse utilizando métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en el arte.

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente bajo atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos donde se emplearon reactivos o intermediarios sensibles a oxígeno o humedad. Los solventes y reactivos comerciales se utilizan generalmente sin purificación adicional. Se emplearon solventes anhidros donde fue apropiado, generalmente productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. Los productos se secaron generalmente bajo vacío antes de que se lleven a reacciones adicionales o se sometan para prueba biológica. Los datos de espectrometría de masa se reporta de cualquier espectrometría de masa de cromatografía líquida (LCMS), ionización química

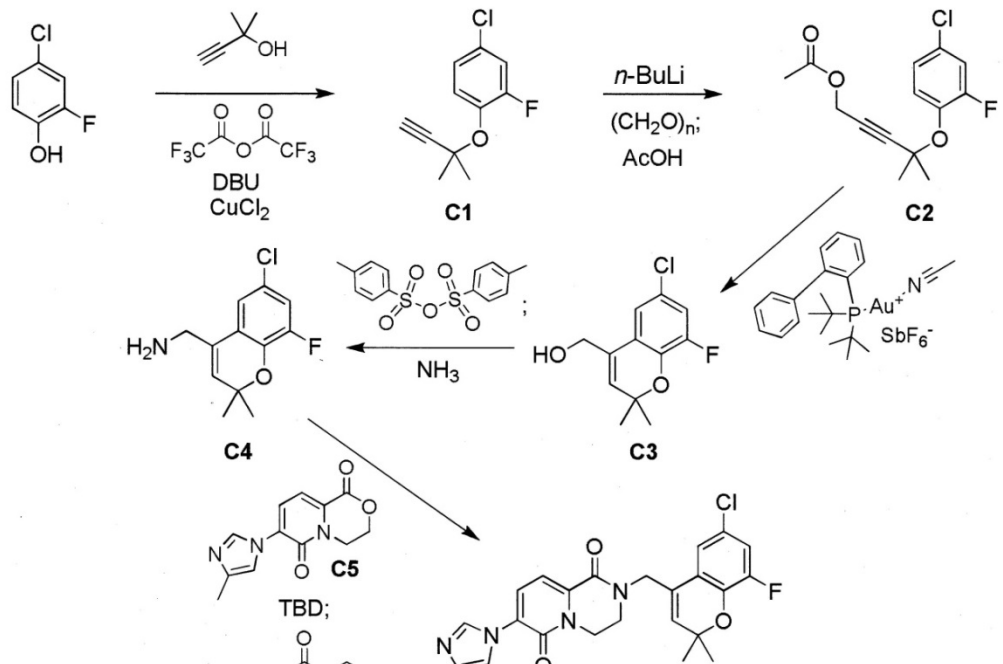
de presión atmosférica (APCI) o instrumentación de espectrometría de masa por cromatografía de gas (GCMS). Los desplazamientos químicos para datos de resonancia magnética nuclear (NMR) se expresan en partes por millón (ppm,δ) se hace referencia a los picos residuales de los solventes deuterados empleados. En algunos ejemplos, las separaciones quirales se llevan a cabo para enantiómeros separados de ciertos compuestos de la invención. En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero puede medirse utilizando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación en dirección de las manecillas del reloj se diseña como el (+)-enantiómero y un enantiómero con una rotación en dirección contraria a las manecillas del reloj se diseña como el (-)-enantiómero.

Las reacciones que proceden a través de los intermediarios detectables se siguieron generalmente por LCMS, y se les permitió proceder a la conversión completa antes de la adición de reactivos subsecuentes. Para síntesis de los procedimientos de referencia en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se

siguieron por cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa, y se sometieron a elaboración cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los solventes y las relaciones de solvente utilizadas para eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar R_fS apropiado o tiempo de retención.

Ejemplo 1

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



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

Una solución de 2-metilbut-3-*in*-2-ol (5.0 mL, 51.6 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 97%, 10.5 mL, 68.1 mmoles) en acetonitrilo (24 mL) se enfrió a -5°C a -10°C en un baño de sal con hielo. El anhídrido trifluoro acético (7.3 mL, 51.4 mmoles) se agregó por goteo durante 30 minutos, en un índice que mantiene la temperatura de reacción interna <1°C sobre el curso de la adición. Esta solución se mantuvo en 0°C durante 30 minutos. En un matraz separado, se enfrió una solución de 4-cloro-2-fluorofenol (3.6 mL, 34 mmoles) en acetonitrilo (24 mL) de -5°C a -10°C en un baño de sal con hielo. Se agregaron 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (97%, 9.3 mL, 60.3 mmoles) y cloruro de cobre(II) (23 mg, 0.17 mmoles). La solución que contiene el 2-metilbut-3-in-2-ol entonces se agregó por goteo mediante la cánula durante 15 minutos, mientras que mantuvo la mezcla de reacción a -5°C.

Después de que se agitó a 0°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, con lo cual se concentró *in vacuo* para remover la mayoría del acetonitrilo. El residuo se vació en una almohadilla de gel de sílice encima de una capa fina de tierra diatomácea y se eluyó con heptano (250 mL). La concentración del filtrado bajo presión reducida dio el producto; como este material era ligeramente volátil, no se colocó en una línea de vacío. El análisis de ^{1}H NMR, el producto contenía 16% de heptano en peso. Rendimiento: 6.24 g, 24.6 mmoles (corregido para heptano), 72%.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.66 (s, 6H).

*Etapa 2. Síntesis de acetato de 4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-4-metilopent-2-in-1-il (**C2**).*

Se agregó *n*-Butilitio (solución de 2.5 M en hexanos, 7.11 mL, 17.8 mmoles) por goteo durante 5 minutos a una solución -78°C de **C1** (3.0 g, 12 mmoles, corregido para contaminante de heptano al 16% en peso) en tetrahidrofurano (60 mL), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos a -78°C. Se agregó paraformaldehído (0.534 g, 17.8

mmoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se enfrió a -78°C, se trató con cloruro de acetilo (1.28 mL, 17.7 mmoles), se agitó durante 10 minutos, y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió bruscamente con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 50% en heptano) proporcionó el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 800 mg, 2.81 mmoles, 23%.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, J=8.7, 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.10 (s,3H), 1.64 (s,6H).

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

Se agregó hexafluoroantimonato de (Acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(I) (21.6 mg, 28.0 mmoles) a una solución de **C2** (800 mg, 2.81 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4.7 mL), y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se agregó hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(I) adicional (21.6 mg, 28.0 µmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. Después de que se había enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 volúmenes) y se trató con carbonato de potasio (5 equivalentes). Después de 1 hora, el agua se agregó, y la mezcla se extrajo tres veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 40% en heptano) proporcionó el producto como un aceite ámbar. Rendimiento: 395 mg, 1.63 mmoles, 58%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97-7.02 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.49 (s, 6H).

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

Una solución de **C3** (100 mg, 0.412 mmoles) y anhídrido *p*-toluensulfónico (202 mg, 0.619 mmoles) en diclorometano (2 mL) se enfriaron a 0°C y se trataron por

goteo con trietilamina (96%, 0.12 mL, 0.83 mmoles). Después de 10 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se agregó una solución de amonio en metanol (7 M, 5 mL), y la agitación se continuó durante 16 horas. Después de la remoción de solventes bajo presión reducida, el residuo se dividió entre dietiléter y solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. La capa acuosa se extrajo tres veces con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto sin purificar, el cual se tomó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94-7.02 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.47 (s, 6H).

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

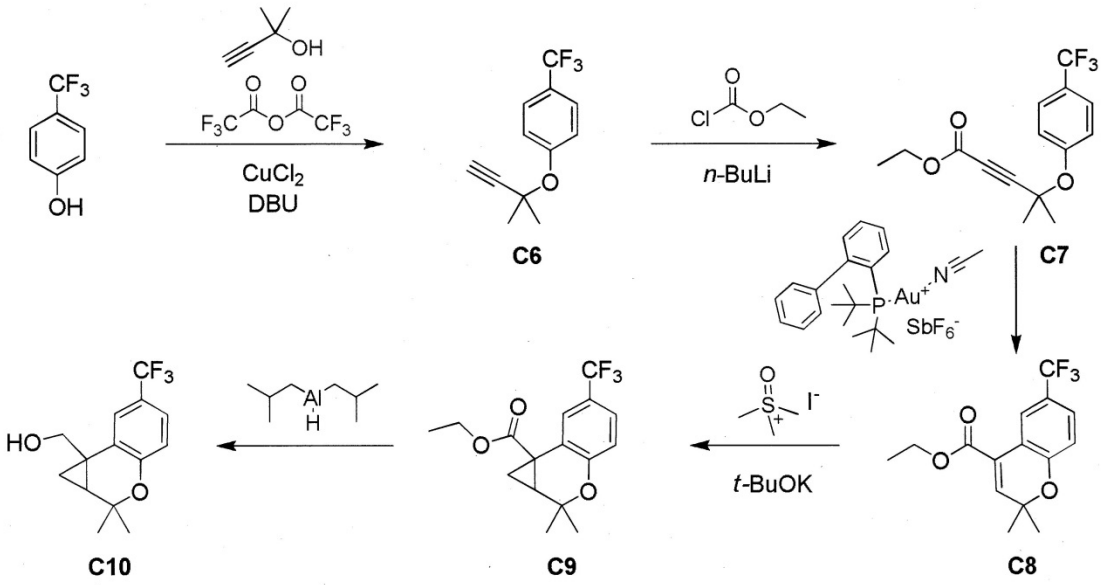
El compuesto **C4** (de la etapa previa, ≤0.412 mmoles) y 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,4]oxazina-1,6-diona (**C5**, véase C. W. am Ende et al., PCT Int. Appl. 2012131539, 4 de octubre del 2012) (132 mg, 0.538

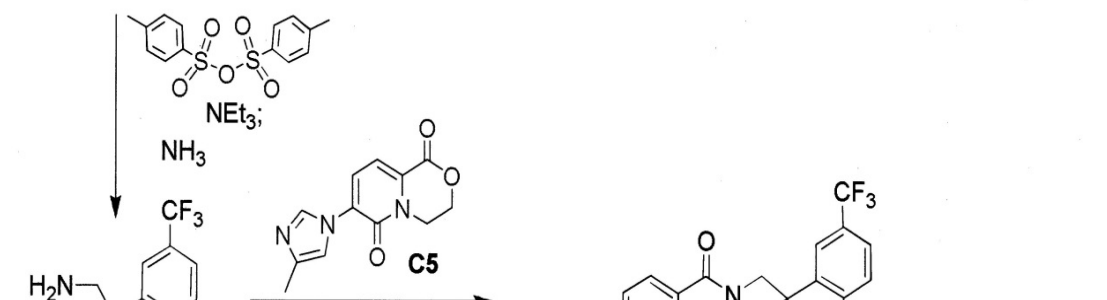
mmoles) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (0.4mL). Se agregó 1,3,4,6,7,8-Hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD, 91.0 mg, 0.621 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; trifluoroacetato de etilo (0.247 mL, 2.07 mmoles) entonces se agregó por goteo y la agitación se continuó durante 30 minutos. Después de la adición de la solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 2 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se diluyó con agua (2 mL) y se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua (2 x 2 mL) y con dietiléter (2 x 2 mL). La trituración con una mezcla 1:2 de acetato de etilo y dietiléter dio el producto como un sólido. Rendimiento: 61.6 mg 0.13 mmoles, 32% en 2 etapas. LCMS *m/z* 469.1 471.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 1H), 7.60 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25-4.31 (m 2H), 3.54-3.61 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

Ejemplos 2, 3 y 4

rel-*2-{[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-*

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





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

El producto se sintetizo a partir de 4-(trifluorometil)fenol utilizando el método descrito para síntesis de **C1** en el Ejemplo 1. Rendimiento: 88.6 g (corregido para heptano residual al 13% en peso), 388 mmoles, 78%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.70 (s, 6H).

Etapa 2. Síntesis de 4-metil-4-[4-

*(trifluorometil)fenoxi]pent-2-inoato de etilo (**C7**).*

Se agregó *n*-Butilitio (solución de 2.5 M en hexanos, 16.0 mL, 40.0 mmoles) por goteo a una solución de -78°C de **C6** (8.2 g, corregido para contaminante de heptano al 13% en peso, 36 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL), mientras que mantiene la temperatura de reacción por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C, con lo cual se agregó el cloroformiato de etilo (97%, 5.30 mL, 53.7 mmoles) por goteo, en un índice que mantiene la temperatura de reacción por debajo de -70°C. Después de 15 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La solución de cloruro de amonio saturado (50 mL) se agregó a 0°C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, cuyo punto se diluyó con metiléter de *ter*-butilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% a 5% en heptano) dio el producto como un aceite. Rendimiento: 10 g, 33 mmoles, 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.59 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 4.25 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

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

Se agregó hexafluoroantimonato de (Acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(I) (250 mg, 0.32 mmoles) a una solución de **C7** (10 g, 33 mmoles) en 1,2-dicloroetano (100 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. Después de que se había enfriado a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y la almohadilla se enjuago con diclorometano (3 x 200 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite espeso. Rendimiento: 9.6 g, 32 mmoles, 97%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 6.90 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

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

Se agregó ter-butóxido de potasio (solución de 1.0 M en tetrahidrofurano, 35 mL, 35 mmoles) a una suspensión de ioduro de trimetilsulfoxonio (98%, 7.6 g, 34 mmoles) en

tetrahidrofurano (75 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. se agregó una solución de **C8** (7.00 g, 23.3 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, con lo cual se dividió entre una solución de cloruro de amonio acuoso saturada (100 mL) y metiléter de ter-butilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para dar el producto como un aceite espeso, el cual se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento: 7.3 g, 23 mmoles, 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16-8.18 (m, 1H), 7.35 (ddq, *J*=8.5, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 4.31 (dq, mitad del patrón de ABX_3, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.23 (dq, mitad del patrón de ABX3, *J*=10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, mitad del patrón de ABX, *J*=9.0, 6.6 Hz, 1H), 1.99 (dd, mitad del patrón de ABX, *J*=9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.29 (dd, *J*=6.6, 4.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H).

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

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (en

solución de 1.5 M en tolueno 50 mL 75 mmoles) por goteo durante 30 minutos a una solución de –78°C solución de **C9** (7.3 g, 23 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL). Después de 15 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, y se enfrío en un baño con hielo. Se agregó ácido cítrico acuoso semi-saturado (50 mL), se removió el baño con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, con lo cual se extrajo con dietiléter (500 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. Se proporcionó cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5% a 30% en heptano) del producto como un aceite espeso. Rendimiento: 5.7 g, 21 mmoles, 91%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.35 (ddq, *J*=8.4, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 4.12 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 1.58 (dd, *J*=8.6, 5.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.12 (br dd, *J*=5.6, 5.1 Hz, 1H), 1.05 (dd, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H).

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

*il]metanamina (**C11**).*

Se agregó anhídrido *p*-Toluensulfónico (7.19 g, 22.0 mmoles) en porciones durante 10 minutos a una solución de 0°C de C10 (5.00 g, 18.4 mmoles) en diclorometano (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. Se agregó trietilamina (4.0 mL, 29 mmoles) por goteo, y la agitación se continuo a 0°C durante 30 minutos, con lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó metiléter de *ter*-butilo (500 mL), y la mezcla se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*, proporcionando el compuesto tosilado intermediario como un aceite espeso. Rendimiento: 7.80 g, 18.3 mmoles, 99%. Este material se disolvió en metanol (50 mL), se agregó a una solución de amonio en metanol (7 M, 300 mL, 2.3 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se removieron los volátiles bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre metiléter de *ter*-butilo (500 mL) y solución de hidróxido de sodio acuosa (1 M, 100 mL) con agitaciones vigorosa durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo con metiléter de *ter*-butilo (500 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 5% en diclorometano) proporcionó el producto como un aceite espeso. Rendimiento: 3.43 g, 12.6 mmoles, 69%. LCMS m/z 271.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.69 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.86 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.51 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (dd, *J*=8.4, 5.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.06 (dd, *J*= 5.5, 5.0 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J*=8.5, 5.0 Hz, 1H).

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

Se disolvió el compuesto **C11** (3.60 g, 13.3 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), y se agregó el aducto de bis(trimetilalumino)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (97%, 4.5 g, 17 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos, con lo cual se agregó **C5** (4.63 g, 18.9 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrío en un baño con hielo y se enfrío bruscamente mediante la adición lenta de agua (10 mL). Se

introdujo una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*; el residuo se suspendió en dietiléter y se recolecto mediante filtración para dar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 6.10 g, 11.8 mmoles, 89%. LCMS m/z 517.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), picos característicos: δ 8.16 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.37 (ddq, *J*=8.4, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.37 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.32-4.39 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 2H), 2.22 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 1.90 (dd, *J*=8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (dd, *J*=8.7, 4.9 Hz, 1H), 1.07 (dd, *J*=5.7, 5.1 Hz, 1H).

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

*pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**3**), y 2-{[(1aR,7bR)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**4**).*

Se agregó trietilamina (2.5 mL, 18 mmoles) a una suspensión a 0°C de **C12** (6.10 g, 11.8 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL). Entonces se agregó anhídrido metansulfónico (2.5 g, 14 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 45 minutos. Se introdujeron trietilamina adicional (1 mL, 7 mmoles) y anhidrido metansulfónico (1 g, 6 mmoles), y la agitación se continuó durante 2 horas. Después de la adición de trietilamina (1 mL, 7 mmoles) y anhídrido metansulfónico (0.5 g, 3 mmoles) y unos 30 minutos adicionales de agitación, se agregó 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD, 97%, 6.0 g, 42 mmoles) y la reacción se dejó continuar durante 30 minutos a 0°C. Se introdujo 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina adicional (97%, 2 g, 14 mmoles), y después de 30 minutos a 0°C, se agregó otra carga de 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (97%, 3 g, 21 mmoles). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (750 mL). La

capa orgánica se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 10% en diclorometano) proporcionó material parcialmente purificado (4.8 g); éste se trató con dietiléter (50 mL), se calentó a reflujo durante 10 minutos, se enfrío a temperatura ambiente, y se filtró para proporcionar el producto **2** racémico como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3.5 g, 7.0 mmoles, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J*=14.3, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J*=14.3, 8.1,4.2 Hz, 1H), 3.64-3.79 (m, 2H), 3.20 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*=8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (dd, *J*=5.7, 5.4 Hz, 1H), 1.08 (dd, *J*=8.8, 5.3 Hz, 1H). El compuesto **2** se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-1, 5 μm; Eluyente: dióxido de carbono 3:2/ [solución de amonio de 7 M en etanol] al 0.2% en metanol). El primer enantiómero de elusión (1.8 g) se suspendió en acetato de etilo (25 mL), se calentó a reflujo y

se trató con acetato de etilo adicional (10 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, se removió un sólido mediante filtración, y el filtro se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanquecino. Éste se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se calentó a reflujo y se trató con heptano (20 mL); la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se aisló mediante filtración y se lavó con heptano, dando el material asignado como Ejemplo **3**. La estereoquímica indicada se asignó sobre la base de determinación de rayos X de cristal simple en **3**, véase lo siguiente. Rendimiento: 1.36 g, 2.73 mmoles, 23%. Este material se proporciona para ser cristalino por difracción de rayos X en polvo. **3**: LCMS *m/z* 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.28 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (dd, *J*=8.6, 5.9 Hz, 1H), 1.52 /s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (dd, *J*=8.6, 5.0 Hz, 1H), 1.06 (dd, *J*=5.5, 5.4 Hz, 1H). Tiempo de retención: 8.35 minutos (Columna: Phenomenex Lux Celulosa-1, 4.6 x 250 mm, 5 μm; Fase A móvil: dióxido de carbono; Fase B móvil: [solución de amonio de 7 M

en etanol] al 0.2% en metanol; Gradiente: B al 5% de 0 a 1.0 minutos, después lineal de B de 5% a 60% durante 8.5 minutos; Índice de flujo: 3.0 mL/minuto).

El segundo enantiómero de elución se asignó como el Ejemplo **4**. Rendimiento: 1.8 g, 3.6 mmoles, 30%. **4**: LCMS m/z 499.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (br s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.04-1.13 (m, 2H). Tiempo de retención: 9.56 minutos, utilizando condiciones idénticas para aquellas descritas en lo anterior por el Ejemplo **3**.

*Determinación de rayos X de cristal simple de **3***

Análisis de Rayos X de Cristal Simple

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

La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo espacial

$P2_12_12_1$. La estructura se refinó subsecuentemente por el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos sin hidrógeno se encontraron y se refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

La molécula se trastorna en diversas ubicaciones; C23-N4, C16, y el grupo CF_3 se modeló con dos ocupaciones. El átomo O3 también se trastorna, aunque ningún modelo se probó aquí.

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

El análisis de la estructura absoluta que utiliza métodos de probabilidad (Hooft 2008) se realiza utilizando PLATON (Spek 2010). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado correctamente. El método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es 100.0. El parámetro Hooft se reporta como 0.06 con una DEE de 0.08.

El índice de R final fue de 5.75%. Una diferencia final de Fourier no mostró ninguna densidad de electrones ausente o mal colocada.

La recolección y refinamiento de los datos del

cristal pertinente se resumen en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace, los ángulos de torsión, y los parámetros de desplazamiento se enlistan en las tablas 2 - 5.

Software y Referencia

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst*. **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst*. **2006**, *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst*. **2009**, 42, 339-341.

R. W. Hooft et al., *J. Appl. Cryst*. **2008**, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst*. **1983**, A39, 867-881.

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para **3**

Fórmula empírica	$C_{26}H_{25}F_3N_4O3$	
Peso de la fórmula	498.50	
Temperatura	296(2)K	
Longitud de onda	1.54178 A	
Sistema de cristal	Ortorhómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de célula unitaria	a = 6.1848(2) Å	α = 90°
	b = 13.6417(3) Å	β = 90°
	c = 27.9922(7) Å	γ = 90°
Volumen	2361.74 (11) $Å^3$	
Z	4	
Densidad(calculada)	1.402 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	0.923 mm^{-1}	
F(000)	1040	
Tamaño de cristal	0.31 × 0.15 × 0.10mm^3	

Tabla 2. Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (Å^2 x 10^3) para **3**. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1643(5)	-238(2)	8356(1)	33(1)
C(2)	2786(5)	-1082(2)	8476(1)	36(1)
C(3)	4293(5)	-1474(2)	8163(1)	37(1)
C(4)	4678(6)	-1043(2)	7723(1)	44(1)
C(5)	3552(6)	-210(3)	7598(1)	45(1)
C(6)	2067(5)	196(2)	7909(1)	37(1)
C(7)	5524(6)	-2360(2)	8319(1)	46(1)
C(8)	329(5)	1720(2)	8114(1)	34(1)
C(9)	-756(5)	1228(2)	8534(1)	37(1)

C(23A)	10580(10)	988(4)	11022(2)	49(2)
C(23B)	11885(18)	1239(6)	10819(3)	39(3)
C(16C)	4014(7)	1291(3)	9966(2)	33(1)
C(16D)	4487(16)	1217(6)	9635(3)	33(1)
F(1)	6604(17)	-2235(5)	8708(4)	80(3)
F(2)	4117(12)	-3093(8)	8449(4)	66(2)
F(3)	6710(30)	-2749(7)	7986(3)	82(4)
F(1B)	4760(40)	-3160(8)	8219(12)	106(9)
F(2B)	7520(30)	-2370(20)	8124(9)	112(6)
F(3B)	6180(40)	-2307(11)	8768(6)	121(7)
N(1)	1922(4)	69(2)	9455(1)	40(1)
N(2)	5544(5)	502(2)	10040(1)	45(1)
N(3A)	10231(11)	150(5)	10772(3)	34(1)
N(4A)	12323(9)	930(4)	11283(2)	59(2)
N(3B)	10850(30)	383(11)	10770(6)	34(1)
N(4B)	13629(14)	1209(6)	11092(3)	36(2)

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

C(1)-C(2)	1.392(4)	C(19)-C(20)	1.436(4)
C(1)-C(6)	1.410(4)	C(20)-N(3A)	1.306(8)
C(1)-C(10)	1.483(4)	C(20)-C(21)	1.361(5)
C(2)-C(3)	1.388(4)	C(20)-N(3B)	1.692(16)
C(3)-C(4)	1.385(5)	C(21)-C(22)	1.395(7)
C(3)-C(7)	1.495(4)	C(24)-N(4A)	1.330(6)
C(4)-C(5)	1.377(4)	C(24)-C(25)	1.355(6)
C(5)-C(6)	1.381(4)	C(24)-C(26)	1.483(6)
C(6)-O(1)	1.362(4)	C(24)-N(4B)	1.607(9)
C(7)-F(1B)	1.221(13)	C(25)-N(3B)	1.356(18)
C(7)-F(1)	1.288(8)	C(25)-N(3A)	1.372(9)
C(7)-F(3)	1.302(8)	C(23A)-N(4A)	1.304(7)
C(7)-F(3B)	1.323(14)	C(23A)-N(3A)	1.359(9)
C(7)-F(2B)	1.350(14)	C(23B)-N(4B)	1.322(11)
C(7)-F(2)	1.374(8)	C(23B)-N(3B)	1.340(16)
C(8)-O(1)	1.453(3)	C(16C)-N(2)	1.449(5)
C(8)-C(11)	1.506(4)	C(16D)-N(2)	1.632(9)

F(3)-C(7)-F(3B)	122.0(9)		C(16D)-C(15)-N(1)	121.0(5)
F(1B)-C(7)-F(2B)	104.6(8)		C(16D)-C(15)-C(16C)	38.8(5)
F(1)-C(7)-F(2B)	82.5(12)		N(1)-C(15)-C(16C)	116.5(3)
F(3)-C(7)-F(2B)	35.7(10)		C(22)-C(17)-N(2)	118.6(4)
F(3B)-C(7)-F(2B)	96.0(11)		C(22)-C(17)-C(18)	120.3(3)
F(1B)-C(7)-F(2)	33.5(14)		N(2)-C(17)-C(18)	121.1(3)
F(1)-C(7)-F(2)	101.6(6)		O(2)-C(18)-N(1)	123.2(4)
F(3)-C(7)-F(2)	104.6(5)		O(2)-C(18)-C(17)	119.4(3)
F(3B)-C(7)-F(2)	89.0(10)		N(1)-C(18)-C(17)	117.4(3)
F(2B)-C(7)-F(2)	132.7(9)		O(3)-C(19)-N(2)	121.6(3)
F(1B)-C(7)-C(3)	117.4(6)		O(3)-C(19)-C(20)	123.4(4)
F(1)-C(7)-C(3)	113.8(4)		N(2)-C(19)-C(20)	115.0(3)
F(3)-C(7)-C(3)	114.1(5)		N(3A)-C(20)-C(21)	119.1(4)
F(3B)-C(7)-C(3)	112.9(6)		N(3A)-C(20)-C(19)	120.5(4)
F(2B)-C(7)-C(3)	110.8(7)		C(21)-C(20)-C(19)	120.4(4)
F(2)-C(7)-C(3)	110.1(5)		N(3A)-C(20)-N(3B)	12.1(7)

C(18)-N(1)-C(15)	120.7(3)	C(20)-N(3A)-C(23A)	125.8(6)
C(18)-N(1)-C(14)	120.4(3)	C(20)-N(3A)-C(25)	132.8(6)
C(15)-N(1)-C(14)	118.8(3)	C(23A)-N(3A)-C(25)	101.3(6)
C(17)-N(2)-C(19)	124.6(3)	C(23A)-N(4A)-C(24)	110.4(5)
C(17)-N(2)-C(16C)	120.4(3)	C(23B)-N(3B)-C(25)	116.2(13)
C(19)-N(2)-C(16C)	113.2(3)	C(23B)-N(3B)-C(20)	136.5(14)
C(17)-N(2)-C(16D)	109.3(4)	C(25)-N(3B)-C(20)	106.7(8)
C(19)-N(2)-C(16D)	122.1(4)	C(23B)-N(4B)-C(24)	92.9(6)
C(16C)-N(2)-C(16D)	36.3(4)	C(6)-O(1)-C(8)	117.8(2)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes.

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

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	25(1)	28(1)	47(2)	-12(1)	-4(1)	-3(1)
C(2)	31(2)	26(1)	52(2)	-6(1)	1(1)	-5(1)
C(3)	36(2)	31(1)	44(2)	-15(1)	-8(1)	4(1)
C(4)	50(2)	50(2)	31(1)	-22(1)	-5(1)	17(2)
C(5)	57(2)	51(2)	29(1)	-16(1)	-10(1)	17(2)
C(6)	35(2)	39(2)	38(2)	-15(1)	-12(1)	10(1)
C(7)	46(2)	36(2)	58(2)	-10(1)	2(2)	6(2)
C(8)	38(2)	33(1)	32(1)	-10(1)	-2(1)	7(1)
C(9)	24(1)	34(2)	53(2)	-6(1)	6(1)	0(1)

C(21)	158(5)	39(2)	29(2)	-5(1)	-21(2)	45(3)
C(22)	139(4)	28(2)	22(1)	0(1)	-5(2)	26(2)
C(24)	86(3)	91(3)	23(2)	16(2)	23(2)	31(3)
C(25)	42(2)	65(2)	87(3)	40(2)	17(2)	6(2)
C(26)	59(3)	125(4)	73(3)	51(3)	18(2)	5(3)
C(23A)	56(4)	49(3)	42(3)	-21(2)	20(3)	-11(3)
C(23B)	60(7)	22(4)	35(5)	-3(4)	-17(5)	-2(4)
C(16C)	44(2)	22(2)	31(2)	4(2)	5(2)	5(2)
C(16D)	44(2)	22(2)	31(2)	4(2)	5(2)	5(2)
F(1)	89(5)	38(3)	112(8)	-27(3)	-68(5)	6(3)
F(2)	52(3)	38(3)	108(5)	15(3)	5(3)	0(2)
F(3)	117(6)	63(5)	66(4)	6(3)	42(4)	58(5)

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(006)	2538	-1385	8769	44
H(015)	5686	-1313	7514	52
H(021)	3794	80	7302	55
H(022)	-1158	1659	8800	45
H(01C)	3007	2564	8010	54
H(01D)	3311	1797	8422	54
H(01E)	1930	2744	8509	54
H(03A)	-2438	2014	7739	75
H(03B)	-498	2679	7582	75
H(03C)	-1718	2895	8062	75
H(03D)	-2440	178	8114	71
H(03E)	-3501	319	8645	71

5

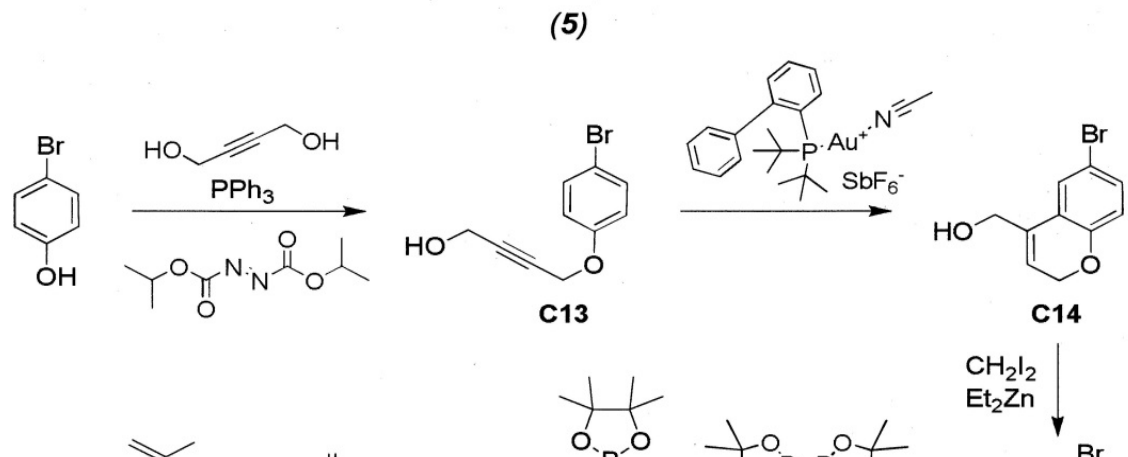
10

15

Ejemplo 5

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

20 ***(5)***



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

Se disolvieron 4-Bromofenol (50 g, 290 mmoles) y trifenilfosfina (91 g, 350 mmoles) en tetrahidrofurano (500 mL). Se agregó But-2-in-1,4-diol (24.9 g, 289 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos, con lo cual se enfrió a 0°C y se trató en una forma por goteo con

azodicarboxilato de diisopropilo (70.0 g, 346 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se enfrío bruscamente por la adición de agua con hielo. Después de que la mezcla se ha concentrado *in vacuo*, el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua; la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20% en hexanos) proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 45 g, 0.19 mmoles, 66%. GCMS *m/z* 240, 242 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (br d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.95 (br d, *J*=9.0 Hz, 2H), **5.2**3 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.83 (t, *J*=1.6 Hz, 2H), 4.10 (dt, *J*=6.0, 1.7 Hz, 2H).

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

Se agregó a una solución de **C13** (20 g, 83 mmoles) en diclorometano (200 mL) hexafluoroantimonato de (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(I) (320 mg, 0.414 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. Después de la dilución con diclorometano, la mezcla de reacción se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 8.0 g, 33 mmoles, 40%. GCMS *m/z* 240, 242 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.74 - (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H), 5.09 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.76-4.80 (m, 2H), 4.22-4.27 (m,2H).

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

Se agregaron a una solución de 0°C de **C14** (8.0 g, 33 mmoles) en diclorometano (80 mL) diodometano (16.1 mL, 200 mmoles) y dietilzinc (solución en hexanos 1 M, 100 mL, 100 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, con lo cual se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con solución de tiosulfato de sodio acuoso, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente:

acetato de etilo al 30% en hexanos) proporcionó el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 5 g, 20 mmoles, 61%. GCMS *m/z* 254, 256 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=8 6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.59 (dd, *J*=11.8, 5.3 Hz, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.04 (dd, *J*=8.3, 4.6 Hz, 1H), 0.92 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H).

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

Se suspendieron tricilohexilfosfina (PCy_3, 192 mg, 0.685 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (269 mg, 0.294 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El Compuesto **C15** (2.5 g, 9.8 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4.98 g, 19.6 mmoles) y acetato de potasio (1.93 g, 19.7 mmoles) se agregaron, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró *in vacuo*, y el

residuo se dividió entre agua y acetato de etilo; la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 2.2 g, 7.3 mmoles, 74%. GCMS *m/z* 302 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd-d_6), picos característicos: δ 7.36 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.82 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.59 (dd, *J*=11.5, 5.1 Hz, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.01 (dd, *J*=8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.85 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H).

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

Una solución de C16 (1.0 g, 3.3 mmoles) y carbonato de potasio (915 mg, 6.62 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (7:3, 10 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se introdujeron 2-Bromoprop-1-eno (0.48 g, 4.0 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (23 mg, 33 μmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. Después se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10% en hexanos) proporcionó el producto como una goma amarilla. Rendimiento: 240 mg, 1.11 mmoles, 34%. GCMS *m/z* 216 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.01-5.04 (m, 1H), 4.32 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.16 (br d, *J*=12 Hz, 1H), 3.94 (br d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=12, 6 Hz, 1H), 2.16 (br s, 3H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.22 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H), 1.05 (dd, *J*=8.4, 5.0 Hz, 1H).

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

Se agregaron Acetato de paladio(II) (254 mg, 1.13 mmoles) y una solución recién preparada de diazometano en dietiléter (50 mL) a una solución de 0°C de **C17** (700 mg, 3.24 mmoles) en dietiléter (20 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró entonces a través de una almohadilla de tierra diatomácea, se

diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con agua y con salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentraron *in vacuo*; cromatografía de gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 10% en hexanos) dio el producto como una goma incolora. Rendimiento: 450 mg, 1.95 mmoles, 60%. GCMS *m/z* 230 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (dd, *J*=5.3, 4.9 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J*=8.4, 4.8 Hz, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.66-0.73 (m, 2H).

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

Se agregó peryodinano de Dess-Martin (2.77 g, 6.53 mmoles) a una solución de 0°C de **C18** (500 mg, 2.17 mmoles) en diclorometano (15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró entonces a través de una almohadilla de tierra diatomácea; el filtrado se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía

en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 5% en hexanos) proporcionó el producto como una goma verdosa. Rendimiento: 300 mg, 1.31 mmoles, 60%. GCMS *m/z* 228 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.31 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 4.01 (br d, *J*=11 Hz, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.96 (dd, *J*=8.9, 4.6 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J*=6.5, 4.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H).

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

Se agregaron 2-Aminoetanol (79 μL, 1.3 mmoles) y sulfato de magnesio (2.64 g, 21.9 mmoles) a una solución de **C19** (250 mg, 1.10 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el filtro se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), se enfrío a 0°C, y se trató con borohidruro de sodio (46 mg, 1.2 mmoles). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se

enfrió bruscamente con agua con hielo y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: metanol al 5% en diclorometano) dio el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 170 mg, 0.62 mmoles, 56%. LCMS *m/z* 274.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.42-4.52 (br s, 1H), 4.20 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.25 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.57 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.62- 1.70 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.94 (dd, *J*=8.2, 4.0 Hz, 1H), 0.86 (dd, *J*=5.3, 4.6 Hz, 1H), 0.71-0.80 (m, 2H), 0.63-0.71 (m, 2H).

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

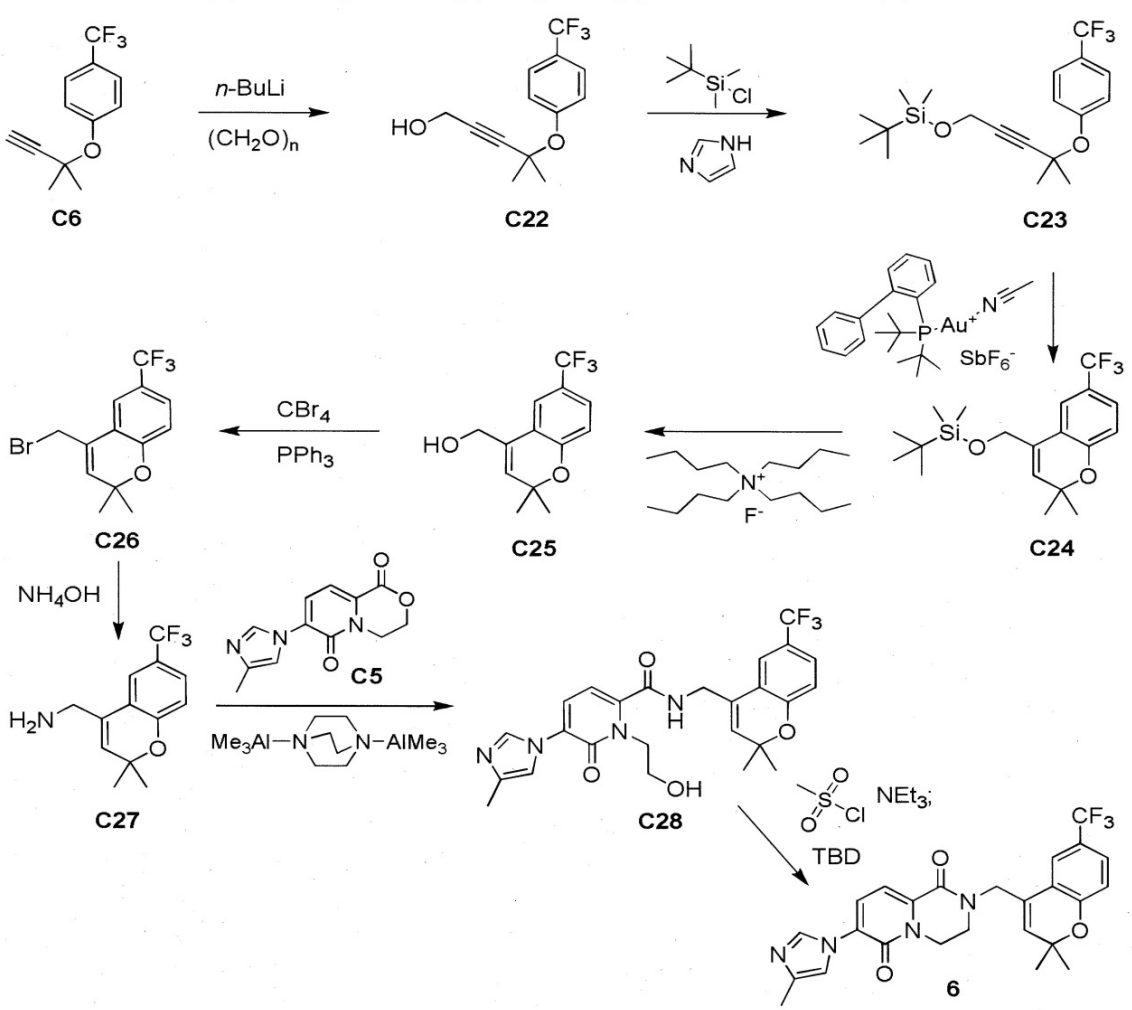
A una solución de ácido 5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico, sal de

clorhidrato (**C21**, 66 mg, 0.26 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 224 mg, 0.589 mmoles), carbonato de cesio (208 mg, 0.638 mmoles) y **C20** (70 mg, 0.26 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 horas, con lo cual se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 5 μm; Fase A móvil: bicarbonato de amonio 20 mM en agua; Fase B móvil: acetonitrilo; Gradiente: B del 10% a 100%) proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 22 mg, 48 μmoles, 18%. LCMS *m/z* 457.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.08 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.88 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 4.22- 4.33 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.81 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (dd, *J*=8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.94 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H),

0.74-0.79 (m, 1H), 0.57-0.66 (m, 3H).

Ejemplo 6

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



Etapa 1. Síntesis de 4-metil-4-[4-

*(trifluorometil)fenoxi]pent-2-in-1-ol (**C22**).*

Una solución de **C6** (7.40 g, 32.4 mmoles) en tetrahidrofurano (125 mL.) se enfrió a -78°C y se trató por goteo con *n*-butilitio (solución de 2.5 M en hexanos, 15.7 mL, 39.2 mmoles) durante 20 minutos. Después de que se ha agitado la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78°C, se agregó paraformaldehído (1.46 g, 48.6 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrío bruscamente entonces por la adición de solución de cloruro de amonio acuoso, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% a 50% en heptano) dio el producto como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 5.44 g, 21.1 mmoles, 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.69 (s, 6H).

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

Se agregó 1*H*-Imidazol (99%, 2.34 g, 34.0 mmoles) a

una solución de 0°C de **C22** (5.86 g, 22.7 mmoles) en diclorometano (90 mL). El cloruro de *ter*-butil(dimetil)silil (5.13 g, 34.0 mmoles) entonces se agregó lentamente, en una forma en porciones, y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó Ácido clorhídrico 1 M acuoso, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0% a 10% en heptano) proporcionó el producto como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 9.66 g, cantidad asumida; este material se utilizó en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, asumida; parcialmente oscurecida por el pico de solvente), 4.35 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

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

Se agregó hexafluoroantimonato de (Acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro(I) (191 mg, 0.247 mmoles) a una solución de **C23** (de la etapa previa,

≤22.7 mmoles) en diclorometano (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador de oro adicional (0.5 por ciento en moles) Se introdujo, y la agitación se continuó durante 24 horas, con lo cual se agregó más catalizador (0.5 por ciento en moles), y la agitación se mantuvo durante unas 24 horas adicionales. Se agregó agua (250 mL), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio; se filtraron entonces a través de una almohadilla de gel de sílice en la parte superior de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 8.24 g, 22.1 mmoles, 97% en dos etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (br s, 1H), 7.38 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.73 (m, 1H), 4.49 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s,6H).

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

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano 1 M, 16.2 mL, 16.2 mmoles) por goteo a una

solución de 0°C de **C24** (4.02 g, 10.8 mmoles) en diclorometano (43 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El agua se agregó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de gel de sílice de 2.54 centímetros (1 pulgada), y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo al 0% a 50% en heptano) proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 2.26 g, 8.75 mmoles, 81%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (br s, 1H), 7.40 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 1.46 (s,6H).

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

Se agregó tetrabromuro de carbono (97%, 5.26 g, 15.0 mmoles) a una solución de 0°C de **C25** (2.52 g, 9.76 mmoles) en diclorometano (50 mL). Una solución de trifenilfosfina (98.5%, 4.06 g, 15.2 mmoles) en diclorometano entonces se agregó por goteo durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se adsorbió en tierra

diatomácea y se purifico mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 0% a 50% en heptano) para dar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 2.08 g, 6.48 mmoles, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (br d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.43 (br dd, *J*=8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.25 (s,2H), 1.46 (s,6H).

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

Se agregó una solución de hidróxido amonio acuoso concentrado (42 mL) a una solución de **C26** (2.08 g, 6.48 mmoles) en 1,4-dioxano (42 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. El agua se agregó, y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 10% en diclorometano) dio el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.16 g, 4.51 mmoles, 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.41 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.70-5.72 (m, 1H), 3.70 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.31 (br s, 2H).

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

Se agregó un aducto de Bis(trimetilalumino)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (97%, 2.09 g, 7.91 mmoles) a una solución de **C27** (1.36 g, 5.27 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se introdujo el compuesto **C5** (1.42 g, 5.79 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, con lo cual se vació cautelosamente en una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M. Después de cuatro extracciones con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido amarillo espumoso, el cual se tomó directamente en la siguiente reacción. Rendimiento: 2.43 g, 4.84 mmoles, 92%. LCMS *m/z* 503.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (br t, *J*=5 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.91 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.45 (d, *J*=5.1 Hz, 2H),

4.19-4.26 (m, 2H), 3.98-4.05 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

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

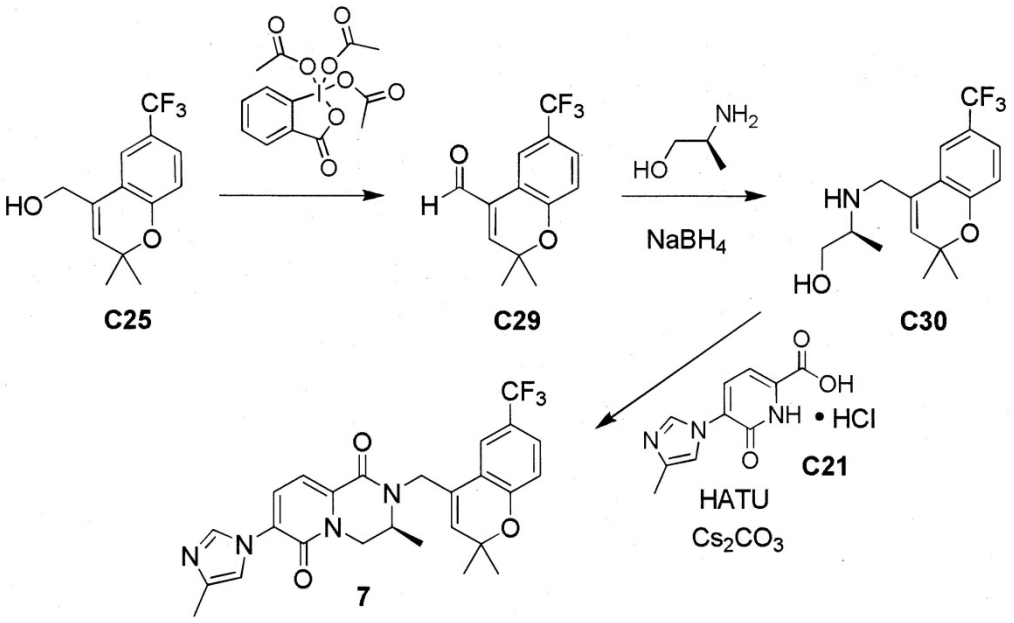
Se agregó trietilamina (1.19 mL, 8.54 mmoles) a una suspensión de **C28** (de la etapa previa, 2.43 g, 4.84 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL), y la mezcla se enfrío a -20°C. Una solución de cloruro de metansulfonilo (98%, 0.575 mL, 7.25 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó por goteo durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -20°C, con lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó 1,3,4,6,7,8-Hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (95%, 1.98 g, 13.5 mmoles) y la agitación se continuo. Después de 3.5 horas, el agua se agregó, y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 10% en diclorometano) proporcionó purificación

incompleta; las fracciones se recombinaron, se disolvieron en tetrahidrofurano, se trataron con 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (95%, 1.98 g, 13.5 mmoles) y se les dejo agitar durante 16 horas. Después de la dilución con agua, la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituro con acetato de etilo y heptano y se filtró para dar un sólido amarillo (760 mg). Éste se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 10% en diclorometano), después se agitó en acetato de etilo y heptano para dar el producto como un polvo blanquecino (668 mg). El filtrado de la trituración se concentró *in vacuo* y se recristalizó con acetato de etilo/heptano, después se sometió a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 0% a 10% en diclorometano) y una suspensión similar en acetato de etilo y heptano, proporcionando el producto como un sólido amarillo (527 mg). Rendimiento combinado: 1.20 g, 2.48 mmoles, 51%. LCMS *m/z* 485.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (br s, 1H), 7.52 (br d, *J*=2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.41 (br dd, *J*=8.5, 2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.7 Hz, 1H),

7.12-7.14 (m, 1H), 6.91 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.62 (d, *J*=1.0 Hz, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), **3.5**2-**3.5**7 (m, 2H), 2.31 (d, *J*=1.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H).

Ejemplo 7

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



*Etapa 1. Síntesis de 2,2-dimetil-6-(trifluorometil)- 2H-cromeno-4-carbaldehído (**C29**).*

A una solución de **C25** (2.2 g, 8.5 mmoles) en diclorometano (30 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin

(9.03 g, 21.3 mmoles) en dos porciones a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y la almohadilla se lavó con diclorometano; los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 15% en hexanos) dio el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1.98 g, 7.73 mmoles, 91%. GCMS *m/z* 256 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.48 (br dd, *J*=8.6, 2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 1.57 (s, 6H).

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

A una solución de 0°C de **C29** (200 mg, 0.781 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 mL.) se agregó (2S)-2-aminopropan-1-ol (0.122 mL, 1.57 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se enfrío a 0°C, se trató con borohidruro de sodio (59.4 mg, 1.57 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó borohidruro de sodio adicional (2 equivalentes) a

0°C y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 64 horas, con lo cual se dividió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos) proporcionó el producto como un sólido amarillo pegajoso. Rendimiento: 50 mg, 0.16 mmoles, 20%. LCMS *m/z* 316.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (br s, 1H), 7.38 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.71 (br d, *J*=14 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (br d, *J*=14 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J*=10.6, 7.3 Hz, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.13 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

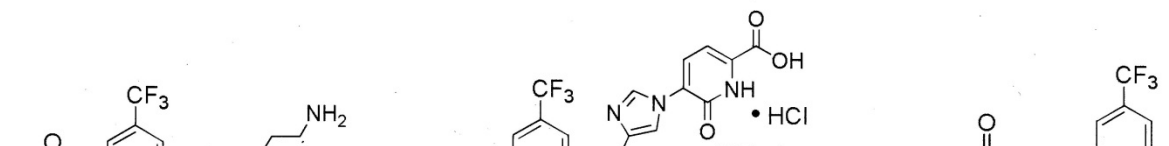
*Etapa 3. Síntesis de (3S)-2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-3-metil-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-*dihidro-2H*-piridо[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**7**).*

Una mezcla de **C30** (50 mg, 0.16 mmoles) y **C21** (60.8 mg, 0.238 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-

tetrametiluronio (HATU, 151 mg, 0.397 mmoles) seguido por carbonato de cesio (155 mg, 0.476 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 14 horas, con lo cual se concentró hasta sequedad y se dividió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice, seguida por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Xterra RP18, 10 μm; Fase A móvil: bicarbonato de amonio acuoso 20 mM; Fase B móvil: acetonitrilo; Gradiente: B de 10% a 100%), dio el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 20 μmol, 12%. LCMS m/z 499.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (br s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.50 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.72 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.65 (br d, *J*=14 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.09 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

<u>*Ejemplo 8*</u>

(3R)-2-{[2,2-Dimetil-6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metil}-3-metil-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-



*2H-pirido [1,2-a]pirazin-1,6-diona (**8**)*

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

A una solución a 0°C de **C29** (500 mg, 1.95 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregó (2*R*)-2-aminopropan-1-ol (0.38 mL, 4.8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se enfrío a 0°C y se trató con borohidruro de sodio (186 mg, 4.92 mmoles), con lo cual se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se dividió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol al 5% a 10% en diclorometano) proporcionó el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 100 mg, 0.317 mmoles, 16%. LCMS *m/z*

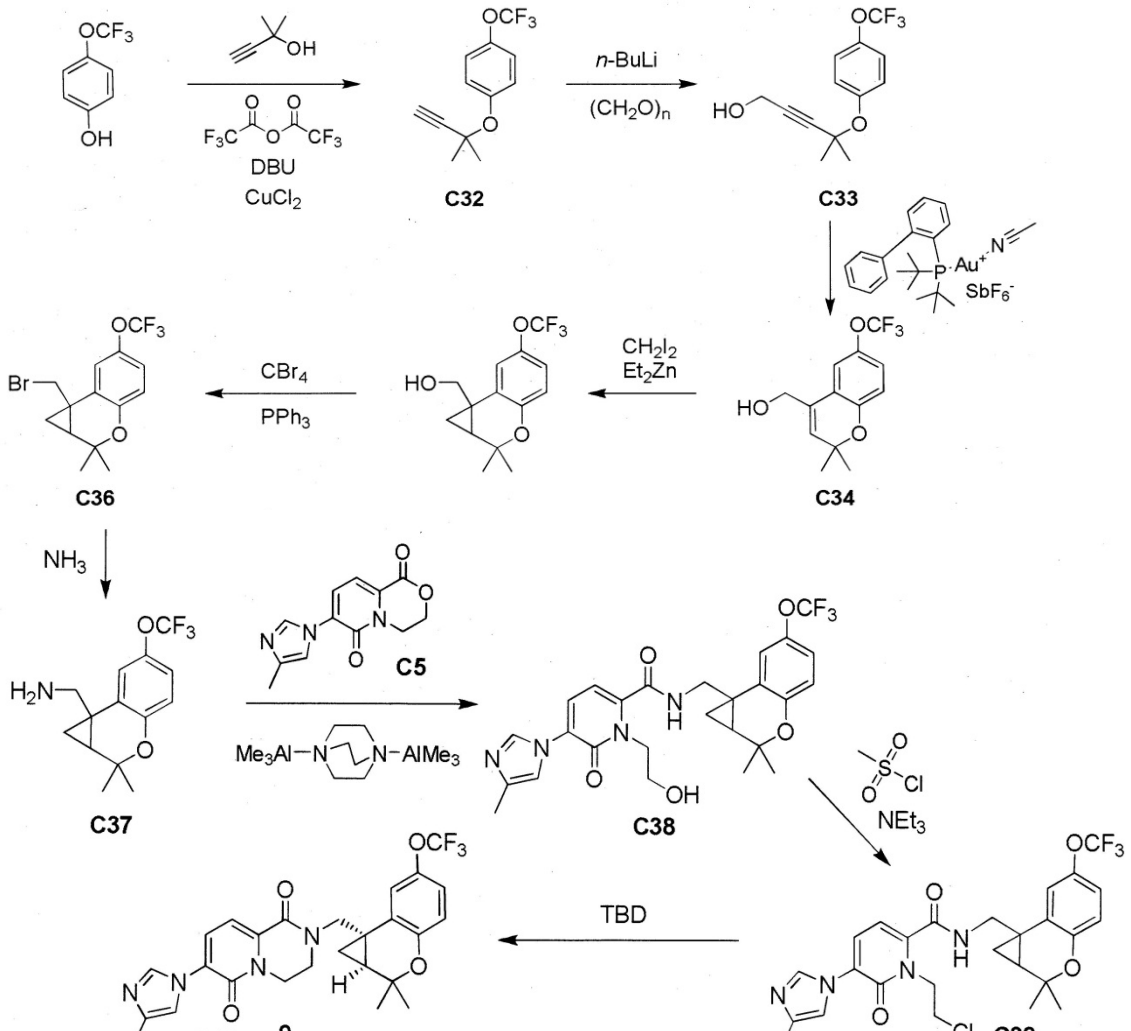
316.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.54 (dd, J=5.4, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (br cuarteto AB, J_{AB}=14 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=42 Hz, 2H), 3.22-3.3 (m, 2H, asumida; parcialmente oscurecida por el pico de agua), 2.62-2.72 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H).

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

El producto, obtenido como un sólido blanco, se sintetizo a partir de **C31** de acuerdo con el método descrito por la síntesis de **7** en el Ejemplo 7. Rendimiento: 50 mg, 0.10 mmoles, 32%. LCMS *m/z* 499.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.50 (br d, J=8 Hz, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.97 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.72 (br d, J=16 Hz, 1H), 4.65 (br dd, J=14, 2 Hz, 1H), 4.37 (br d, J=16 Hz, 1H), 3.85-3.99 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H).

Ejemplos 9, 10 y 11

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



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

Se convirtió 4-(trifluorometoxi)fenol al producto de acuerdo con el método descrito por la síntesis de **C1** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo como un líquido incoloro. Rendimiento: 7.5 g, 30.7 mmoles, **68**%. GCMS *m/z* 244 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (br d, mitad de un cuarteto AB, *J*=9.3 Hz, **2**H), 7.13 (br d, mitad de un cuarteto AB, ***J*=**9 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 1.65 (s, **6**H).

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

A una solución a -78°C de **C32** (7.15 gm, 29.3 mmoles) en tetrahidrofurano (70 mL) se agregó *n*-butil-litio (2.24 M en hexanos, 19.6 mL, 43.9 mmoles) por goteo. Después

de que la mezcla de reacción se ha agitado a -78°C durante 30 minutos, se agregó paraformaldehído (1.92 g, 63.9 mmoles). Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante **2** horas, con lo cual se enfrió bruscamente con hielo y se extrajo con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: **acetato de etilo de 3% a 7%** en hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 6.0 g, 22 mmoles, 75%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5 7.16 (cuarteto AB, J_{ab}**=9.2 Hz**, $\Delta\nu_{AB}$***=22.4*** **Hz**, 4H), 4.32 (d, ***J*****=**6.2 Hz, 2H), 1.64 (s, **6**H).

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

El compuesto **C33** se convirtió al producto utilizando el método descrito para la síntesis de **C14** en el Ejemplo 5. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino. Rendimiento:

3.5 g, 13 mmoles, 71%. GCMS *m/z* 274 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (br d, ***J=2*** Hz, 1H), 7.00 (br d, ***J***=9 Hz, 1H), 6.81 (d,

***J*=**8.7 Hz, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.48 (dd, J=5.8, 1.1 Hz, 2H), 1.55 (t, ***J*=**5.9 Hz, 1H), 1.45 (s, **6**H).

Etapa 4. Síntesis de [2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrocicloprop[c]

*cromen-7b(1*H*)-il]metanol* ***(C35).***

Se agregó diyodometano (4.4 mL, 55 mmoles) a una solución a 0°C de **C34** (2.5 g, 9.1 mmoles) en diclorometano (40 mL). Después de que esta mezcla se ha agitado a 0°C durante 10 minutos, se agregó dietilzinc (1 M en solución en hexanos,

27.3 mL, 27.3 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se introdujo diclorometano adicional, seguido por una solución de bisulfato de sodio acuoso, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 15% a 20% en hexanos) proporcionó el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1.9 g, **6.6** mmoles, 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (br d, ***J*=**2.6 Hz, 1H), 6.94 (br d,

***J*=**8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, ***J*=**11.7, 4.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, ***J*=**11.9, 6.6 Hz, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H),

1.50

(s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (dd, *J*=5.4, 5.3 Hz, 1H),1.02 (dd, *J*=**8.6**, 4.9 Hz, 1H).

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

A una solución a 0°C de **C35** (1.9 g, **6.6** mmoles) en diclorometano (20 mL) se agregó tetrabromuro de carbono (2.6 g, 7.8 mmoles), seguido por la adición por goteo de una solución de trifenilfosfina (2.0 g, 7.6 mmoles) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. En este punto, se agregaron diclorometano y agua, y la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró ***in vacuo.*** La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 0% a 5% en hexanos) dio el producto como un líquido café. Rendimiento: 1.4 g, 4.0 mmoles, 61%. GCMS ***m/z*** 350, 352 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.30 (m, **1**H, asumido; oscurecido por el pico del solvente), 6.97 (br d, *J*=9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=**8.8** Hz, **1**H), 4.18 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.22 (d, *J*=**11.2** Hz,

1H), 1.61 (dd, *J*=8.7, 6.2 Hz, **1**H), 1.48 (s, **3**H), 1.46-1.51 (m, 1H),1.24(s, 3H),1.20-1.26 (m, 1H).

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

Una solución de **C36** (1.4 g, 4.0 mmoles) en amonio metanólico (25 mL) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces ***in vacuo***; el residuo se lavó con pentano y se disolvió en diclorometano. Después de la basificación con solución de bicarbonato de sodio acuoso, la mezcla se extrajo con una solución de 5% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto como un líquido café. Rendimiento: 600 mg, 2.09 mmoles, 52%. LCMS ***m/z*** 287.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (d, ***J=***2.7 Hz, 1H), 7.00 (br d, ***J=***9 15 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=**8.8** Hz, 1H), 3.20 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 2.60 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.61(dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (dd, *J*=8.3, 4.4 Hz, 1H), 0.81 (dd, *J*=5.4, 4.6 Hz, 1H).

Etapa 7. Síntesis de N-{[2,2-dimetil-6-

*(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1**H**)-il]metil}-1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1**H**-imidazol-1-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida (**C38**).*

Se disolvió el compuesto **C37** (600 mg, 2.09 mmoles) en tetrahidrofurano (**6.0** mL), y se agregó el aducto bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (1.0 g, 3.9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 45 minutos, con lo cual se introdujo **C5** (512 mg, 2.09 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 5 horas. Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 3 mL), y la suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con una solución de metanol al 5% en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con pentano para dar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 800 mg, 1.50 mmoles, 72%. LCMS ***m/z*** 533.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-***d*$_6$**) **δ** 9.11 (br t, ***J*=6** Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.05 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 4.13 (dd, *J*=14, 6.5 Hz, 1H), 3.53-3.6

(m, 2H), 3.21 (dd, *J*=14, 5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (dd, *J*=8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.17 (dd, *J*=8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (dd, *J*=5.5, 5.0 Hz, 1H).

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

A una solución a -10°C de **C38** (800 mg, 1.50 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó trietilamina (524 μL, 3.76 mmoles), seguido por la adición por goteo de cloruro de metansulfonilo (175 μL, 2.26 mmoles). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró ***in vacuo*** para proporcionar el producto sin purificar como un sólido café (800 mg). Este material se tomó directamente en la siguiente etapa. LCMS ***m/z*** 551.4, 553.4$[M+H]^+$.

Etapa 9. Síntesis de rel*-2-{[(1a*S*, 7b*S*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**9**), 2-{[(1a*S*,7b*S*)-*

*2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona(**10**), y 2-{[(1a*R*,7b*R*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona (**11**).*

A una solución de **C39** (de la etapa previa, 800 mg, ≤1.5 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (1.0 g, 7.2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, con lo cual se concentró ***in vacuo***, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El HPLC preparativo produjo el material **9** racémico como un sólido blanco. Rendimiento: 220 mg, 0.428 mmoles, 29% en dos etapas. LCMS ***m/z*** 515.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) **δ** 8.22 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.09 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.80 (d,

J=8.7 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 4.06-4.23 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.00 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (dd, *J*=**8**, **6** Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (dd, *J*=**8.6**, 4.8 Hz, 1H), 0.93 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 μm; Fase móvil: dietilamina al 0.1% en metanol). El Ejemplo **10** fue el primer enantiómero de elución, obtenido como un sólido blanquecino. Rendimiento: 50 mg, 97 μmol, 23%. El Ejemplo **11** fue el segundo enantiómero de elución, también aislado como un sólido blanquecino. Rendimiento: 50 mg, 97 μmol, 23%. Las configuraciones absolutas de estos compuestos se asignaron de acuerdo con aquellas de los Ejemplos **3** y **4**, utilizando sus actividades biológicas relativas (véase Tabla **8**).

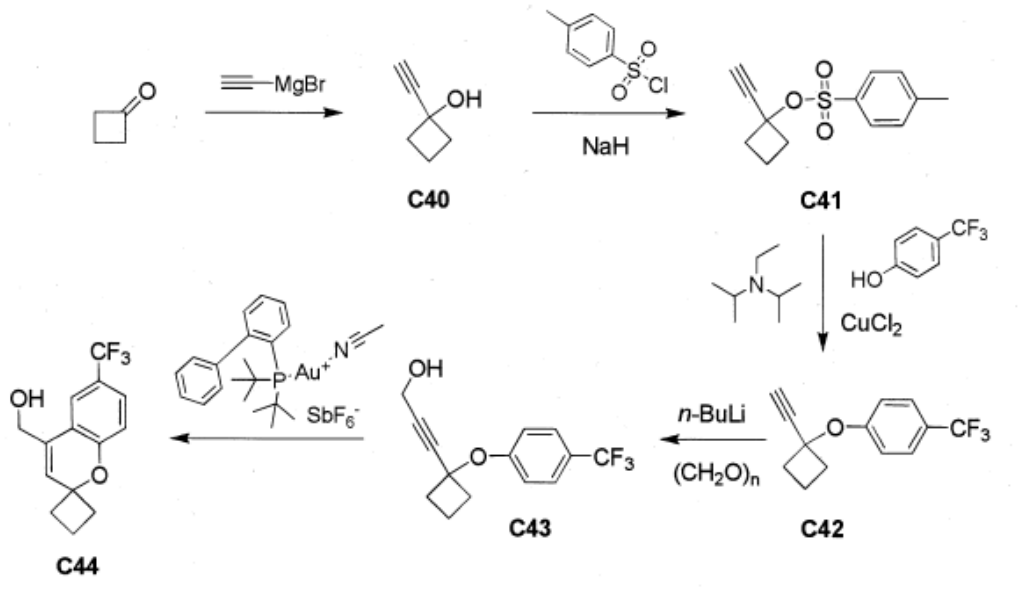
10: LCMS ***m/z*** 515.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (br s, 1H),7.79(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.09 (d, ***J*=**7.7 Hz, 1H), 7.02 (br d, ***J*=**9 Hz, **1**H), 6.80 (d, ***J*=**8.7 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.06-4.23 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.00 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (dd, *J*=**8.6**, 5.9 Hz, 1H), 1.44 (s, **3**H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (dd, *J*=**8.6**, 4.8 Hz, **1**H), 0.93 (dd, *J*=5.6, 5.1 Hz, 1H). Tiempo de retención: 8.93 minutos (Columna:

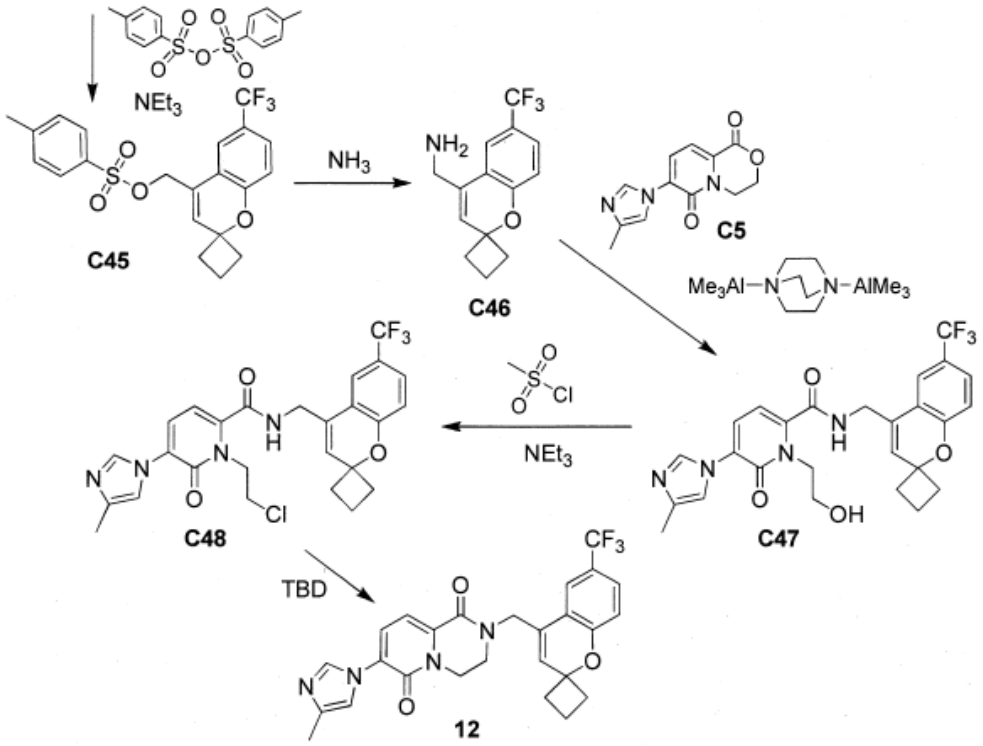
Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina al 0.1% en metanol; Índice de flujo: 1.0 mL/minuto).

11: LCMS ***m/z*** 515.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) **δ** 8.22 (br s, 1H), 7.79(d, ***J*=**7.8 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.09 (d, ***J*=7.8** Hz, 1H), 7.02 (br d, *J*=9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=**8.8** Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.06-4.23 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.01 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (dd, ***J*=**8.7, 4.8 Hz, 1H), 0.93 (dd, *J*=5.4, 4.9 Hz, 1H). Tiempo de retención: 11.10 minutos, utilizando las condiciones HPLC idénticas a aquellas descritas para 10.

Ejemplo 12

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





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

Se agregó bromuro de etinilmagnesio (solución 0.5 M en tetrahidrofurano, 21.4 mL, 10.7 mmoles) por goteo durante 5 minutos a una solución a 0 °C de ciclobutanona (500 mg, 7.13 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a 0 °C, con lo cual se enfrió bruscamente con agua con hielo **(10** mL), y la

suspensión resultante se concentró ***in vacuo.*** El jarabe residual se diluyó con agua (5 mL), se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto como un líquido café. Rendimiento: 500 mg, 5.20 mmoles, 73%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (s, **1**H), 2.41-2.49 (m, **2**H), 2.22-2.32 (m, **2**H), 1.79-1.89 (m, **2**H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-metilbencensulfonato de 1-etinilciclobutilo (**C41**).*

A una solución a 0 °C de **C40** (2.2 g, 23 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (4.36 g, 22.9 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral,

1.09 g, 27.2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, con lo cual se enfrió bruscamente con agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo*** para proporcionar el producto. Rendimiento: 5.2 g, **21** mmoles, 91%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 7.83 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.32 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

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

Se agregó cloruro de cobre (II) (20 mg, 150 μmol) una solución a 0 °C de **C41** (2.2g, **8.8** mmoles) y 4-(trifluorometil)fenol (1.56 g, 9.62 mmoles) en acetonitrilo (100 mL). Una solución de *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.53 mL, 8.78 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se introdujo entonces por goteo, y la mezcla de reacción se agitó durante **12** horas aunque se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la eliminación de acetonitrilo bajo presión reducida, se agregaron hexanos y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución de hidróxido de sodio acuoso, ácido clorhídrico acuoso diluido, solución de bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. Se secó entonces sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró ***in vacuo;*** la cromatografía en gel de sílice (Eluyente: hexanos) dio el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 1.1 g, 4.6 mmoles, 52%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (br d, *J*=**8.6** Hz, 2H), 7.03 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 2.61-2.72 (m, 3H), 2.48-2.60 (m, 2H), 1.92-2.13 (m,

2H).

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

A una solución a -78 °C de **C42** (**1.1** g, 4.6 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó n-butil-litio (solución 2.4 M en hexanos, 2.8 mL, 6.7 mmoles). Después de 30 minutos, se agregó paraformaldehído (0.288 g, 9.59 mmoles) a la mezcla de reacción a -78 °C, y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante **2** horas. La reacción se enfrió bruscamente entonces con agua con hielo (20 mL), se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 5% a 10% en hexanos) proporcionó el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 0.88 g, 3.2 mmoles, 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, **$CDCl_3$**) δ 7.53 (d, *J*=**8.6** Hz, **2**H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, **2**H), 4.32 (d, ***J*=**6.2 Hz, 2H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.49-2.59 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 2H), 1.52 (t, J=6.3 Hz, 1H).

Etapa 5. Síntesis de [6-

*(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il] metanol (**C44**).*

Se agregó hexafluoroantimonato (acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina]oro (l) (31 mg, 40 µmol) a una solución de **C43** (1.1 g, 4.1 mmoles) en diclorometano (25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, con lo cual se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 10% a 20% en hexanos) dio el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 0.90 g, 3.3 mmoles, 80%. GCMS *m/z* 270 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (br s, **1**H), 7.39 (br d, *J*=8.3, 1H), 6.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.13-6.15 (m, 1H), 4.54 (dd, *J*=5.8, 1.3 Hz, 2H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, **2**H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.66-1:79 (m, 1H), 1.58 (t, ***J*=**5.8 Hz, **1**H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua).

*Etapa 6. Síntesis de [6-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil 4-metilbencensulfonato **(C45).***

Se agregó trietilamina (0.155 mL, 1.11 mmoles) a

una solución a 0 °C de **C44** (200 mg, 0.74 mmoles) y anhídrido *p*-toluensulfónico (628 mg, 1.92 mmoles) en diclorometano (5 mL). Después de que la mezcla de reacción se ha agitado durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua con hielo (50 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida; la cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de 5% a 10% en hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento:

200 mg, 0.47 mmoles, 64%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.80 (br d, *J*=8.3 Hz, **2**H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.12 (br d, ***J*=2** Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=**8.6** Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.87 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H).

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

Se combinaron el compuesto **C45** (250 mg, 0.589 mmoles) y amonio metanólico (5.0 mL) en un tubo de sellado, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminaron los volátiles ***in vacuo,*** y el residuo se diluyó con agua fría (10 mL) y se extrajo con 10% de metanol en diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: metanol de 5% a 10% en diclorometano) proporcionó el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 130 mg, 0.483 mmoles, 82%. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.41 (m, **2**H), 6.90 (d, ***J*=8** Hz, **1**H), 6.08 (br s, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.43-2.55 (m, **2**H), 2.19-2.29

(m, **2**H), 1.81-1.95 (m, 1H), 1.6-1.79 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Etapa 8. Síntesis de 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-6-oxo-M-{[6-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil}-1,6-dihidropiridina-2- carboxamida ***(C47).***

A una solución de **C46** (150 mg, 0.557 mmoles) en

tetrahidrofurano (10 mL.) se agregó el aducto bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (286 mg, **1.12** mmoles) en porciones. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 70 °C, con lo cual se trató con **C5** (205 mg, 0.836 mmoles) y la agitación se continuó a 70 °C durante **12** horas. El solvente se removió ***in vacuo,*** y el residuo se diluyó con diclorometano (50 mL). El agua (10 mL) se agregó lentamente a la mezcla a temperatura ambiente, seguida por diclorometano (10 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró. La capa acuosa del filtrado se extrajo con diclorometano (3x10 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: **10:1** diclorometano / metanol) produjo el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 150 mg, 0.29 mmoles, 52%. LCMS ***m/z*** 515.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14-9.21 (m, **1**H), 7.83 (br s, **1**H), 7.50 (br s, **1**H), 7.42 (br d, *J*=**8.5** Hz, **1**H), 7.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 6.41 (d, ***J=7***.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.48 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.**86** (s, 3H), 1.66-1.80

(m, 1H).

*Etapa 9. Síntesis de 1-(2-cloroetil)-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-6-oxo-N-{[6-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil}-1,6-dihidropiridina-2-carboxamida* ***(C48)***

A una solución a 0 °C de **C47** (148 mg, 0.288 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó trietilamina (80 µL, 0.57 mmoles) seguida por cloruro de metansulfonilo (27 µL, 0.35 mmoles). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo*** para dar el producto como un líquido amarillo. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 140 mg, 0.263 mmoles, 91%. LCMS ***m/z*** 533.2 $[M+H]^+$.

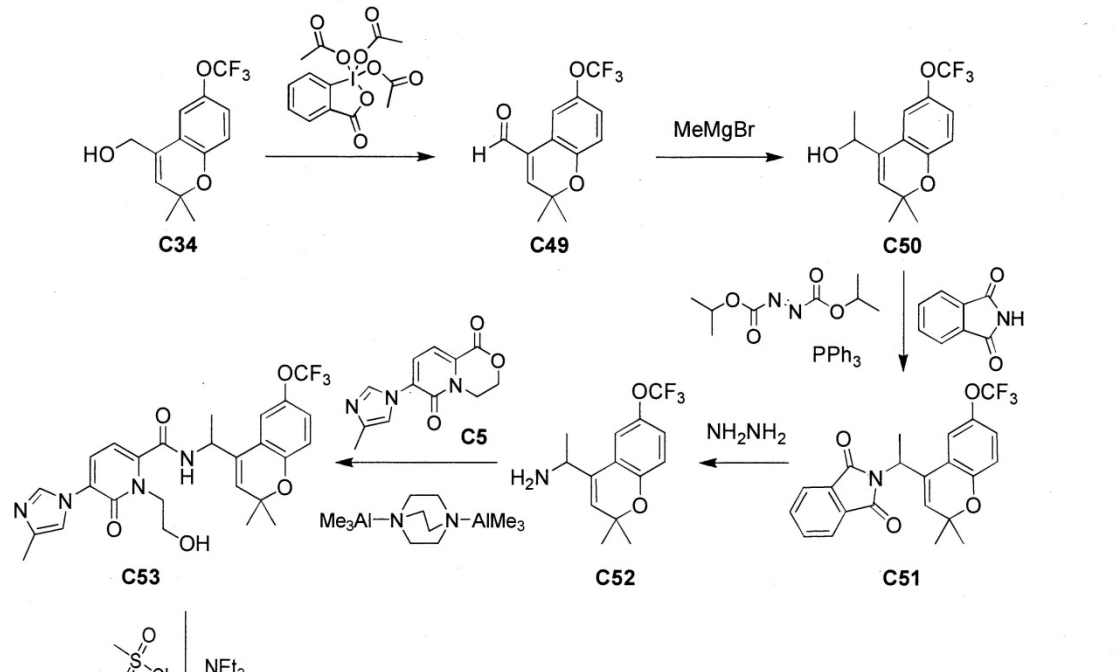
*Etapa 10. Síntesis de 7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1'-ciclobutan]-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-**a**]pirazin-1,6-diona (**12**).*

A una solución de **C48** (de la etapa previa, 140 mg, 0.263 mmoles) en tetrahidrofurano **(10** mL) se agregó 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina (131 mg, 0.941 mmoles). Después de **8** horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 5 mL.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: metanol al 10% en diclorometano) se siguió por purificación adicional mediante HPLC de fase inversa (Columna: XTerra RP18, 10 µm; Fase móvil A: acetato de amonio acuoso 5 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B de 10% a **100**%) para dar el producto como un sólido blanquecino. Rendimiento: 22.0 mg, 44.3 µmol, 17%. LCMS ***m/z*** 497.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ **8.21** -8.31 (br s, **1**H), 7.50 (br s, **1**H), 7.47 (d, ***J*=**7.7 Hz, 1H), 7.40 (br d, ***J*=8** Hz, 1H), 7.34 (d, ***J*=**7.7 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.24-4.30 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 2.49- 2.59 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 2H), 1.88-

2.00 (m, 1H), 1.7-1.79 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua).

Ejemplos 13, 14 y 15

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



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

A una solución a 0°C de **C34** (2.2 g, **8.0** mmoles) en diclorometano (100 mL.) se agregó periodinano de Dess-Martin (6.80 g, 16.0 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, por lo cual se diluyó con agua con hielo (50 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La

cromatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo a 30% en hexanos) dio el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 1.5 g, 5.5 mmoles, 69%. GCMS **m/z** 272 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (s, **1**H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.08 (br d, J=**8.8** Hz, **1**H), **6.86** (d, J=**8.8** Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.55 (s, **6**H).

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

A una solución a 0°C de **C49** (1.5 g, 5.5 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (solución 3M en dietiléter, 2.75 mL, 8.25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió bruscamente con agua con hielo (50 mL) y solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. **La c**romatografía en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo a 30% en hexanos) proporción el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 1.1 g, 3.8 mmoles, 69%. GCMS **m/z** 288 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, **$CDCl_3$)** δ 7.17 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=**8.7** Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.79 (br

s, 1H), 4.79 (br q, J=6.4 Hz, **1**H), 1.46 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s,3H).

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

A una solución a 0°C de C50 (1.5 g, 5.2 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó trifenilfosfina (1.5 g, 5.7 mmoles) y ftalimida (0.84 g, 5.7 mmoles), seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (1.13 mL, 5.74 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua con hielo (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 10% acetato de etilo en hexanos) dio el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 1.2 g, 2.9 mmoles, 56%. GCMS **m/z** 417 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **δ** 7.80 (dd, J=5.4, 3.1 Hz, **2**H), 7.69 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.09-7.12 (m, **1**H), 6.91 (br d, J=**9** Hz, **1**H), 6.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.39 (br q, J=**7** Hz, 1H), 1.72 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

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

A una solución a 0°C de **C51** (1.5 g, 3.6 mmoles) en etanol **(100** mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0.90 g, 18 mmoles). Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró ***in vacuo***. El residuo se disolvió en diclorometano **(100** mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto como un líquido amarillo claro. Rendimiento: 0.90 g, 3.1 mmoles, **86**%. LCMS **m/z** 288.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$\mathbf{d_6}$) δ 7.38 (br d, J=**2.2** Hz, **1**H), 7.09 (br d, J=**9** Hz, **1**H), 6.84 (d, J=**8.8** Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 3.91 (br q, J=6.4 Hz, 1H), 1.72 (v br s, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H).

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

El compuesto **C52** se convirtió en el producto, el cual se obtuvo como un sólido amarillo claro, de acuerdo con el método descrito para la síntesis de **C47** en el Ejemplo **12**. Rendimiento: 300 mg, 0.56 mmoles, 56%. LCMS **m/z** 533.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- **d_6**) δ 9.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.16 (br d, J=9 Hz, 1H), 6.89 (d, J=**8.8** Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.91 (dd, J=5.3, 5.1 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.34-1.41 (m, 9H).

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

El compuesto **C53** (350.0 mg, 0.657 mmoles) se convirtió en el producto utilizando el método empleado para la síntesis de **C39** en los Ejemplos 9, **10** y **11**. El producto se obtuvo como un líquido amarillo, el cual se tomó directamente en la siguiente etapa. LCMS **m/z** 551.4 $[M+H]^+$.

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

1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-apirazin-1,6-diona (**15**).

Se agregó 1,3,4,6,7,8-Hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (310 mg, 2.23 mmoles) a una solución de **C54** (de la etapa previa, ≤0.657 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de la solución de hidróxido de sodio acuoso **(1** M, 5 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (3x10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: metanol al 10% en diclorometano), seguida por la HPLC preparativa (Columna: Dr. Maisch HPLC GmbH Reprosil-Oro C18, 5 µm; Fase móvil A: acetato de amonio acuoso 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10% a 100%), proporcionando el material **13** racémico como un sólido blanquecino. Rendimiento: 95 mg, 0.18 mmoles, 27% durante dos etapas. LCMS **m/z** 515.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **δ 8.20** (s, **1**H), **7.45** (d, J=**7.7** Hz, 1H), 7.32 (d, J=**7**.7 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.84 (d, J=**8.8** Hz, 1H), 5.87 (br q, J=**7** Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.24 (ddd, J=14.5, 7, 4 Hz, 1H), 3.82

(ddd, J=14.5, **8**, 4 Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.18 (ddd, J=13.5, 7, 4, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H). Se obtuvieron muestras de dos enantiómeros mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol). Ambos se obtuvieron como sólidos blanquecinos. El primer enantiómero de elusión se agregó como el Ejemplo **14**, y el enantiómero de última elusión como el Ejemplo **15**. Las configuraciones absolutas de estos compuestos se asignaron en analogía a aquéllos de los Ejemplos **24** y **25**, de acuerdo con sus actividades biológicas relativas (véase la Tabla **8**).

14: LCMS **m/z** 515.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) **δ** 8.19 (s, **1**H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.00 (br d, J=9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=**8.8** Hz, 1H), 5.87 (br q, J=**7** Hz, 1H), 5.82-5.84 (m, 1H), 4.24 (ddd, J=14.2, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J=14.2, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J=13.4, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J=13.4, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (d, J=**6.6** Hz, **3**H), 1.38 (s, 3H). Tiempo de retención: 7.35 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a

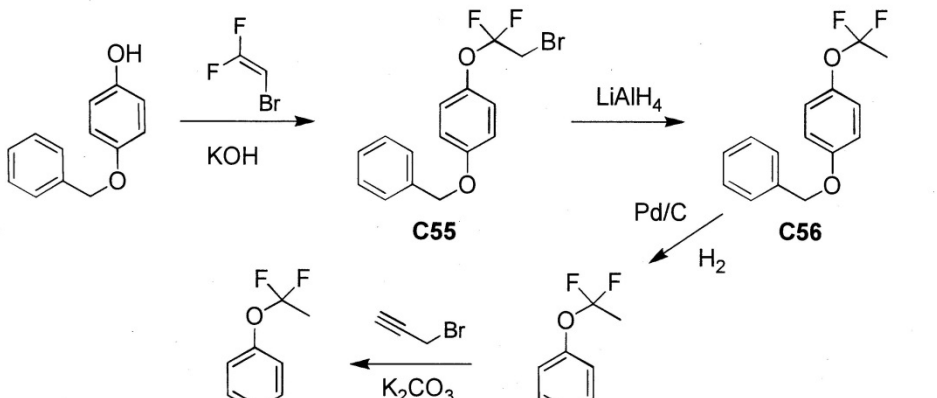
0.1% en metanol; Índice de flujo: **1.0** mL/minuto).

15: LCMS **m/z** 515.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, **1**H), 7.45 (d,**J=**7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, **1**H), 7.12 (br s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.00 (br d, J=**9** Hz, 1H), 6.84 (d, J=**8.8** Hz, 1H), 5.87 (br q, J=**7** Hz, 1H), 5.82-5.84 (m, 1H), 4.24 (ddd, J= 14.2, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J= 14.2, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J=13.4,8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J=13.5, 7, 4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.6 (s, 3H, asumido; oscurecido por el pico de agua), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H). Tiempo de retención: 10.24 minutos, utilizando condiciones de HPLC idénticas a aquellas descritos en lo anterior para **14**.

Preparaciones

Preparación 1

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



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

Una mezcla de 4-(benciloxi)fenol (25.0 g, 125 mmoles), 2-bromo-1,1-difluoroeteno (17.8 g, 125 mmoles) e hidróxido de potasio (7.00 g, 125 mmoles) en acetonitrilo (150 mL) y agua (10 mL) se agitó a 50°C durante **5** horas. La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se concentró a un volumen de aproximadamente 50 mL. Ésta se diluyó con heptano (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de 2 cm de gel de sílice. La almohadilla se eluyó adicionalmente con una mezcla de **1:10** de acetato de etilo y heptano, y los filtrados orgánicos combinados se concentraron ***in vacuo***. El residuo se recristalizó de heptano para dar el producto como un sólido. Rendimiento: 36.5 g, 106 mmoles, 85%. GCMS **m/z** 342, 344 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.47 (m, 5H), 7.14 (br d, J=9.1 Hz, 2H), 6.95 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.75 (t, J=**8.8** Hz, 2H).

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

Se agregó hidruro de litio-aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 119 mL, 119 mmoles) en una forma por goteo a una **solución a 0°C** de **C55** (37.0 g, 108 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL), en un índice que mantuvo la temperatura de reacción interna en <10°C. Después de 10 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, con lo cual una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 1 equivalente) se agregó cuidadosamente, la mezcla se filtró, y los sólidos recolectados se lavaron con acetato de etilo. Las capas orgánicas de los filtrados se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La recristalización del residuo de heptano dio el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 25.0 g, 94.6 mmoles, **88**%. GCMS **m/z** 264 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.47 (m, 5H), 7.11 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 6.93 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 1.90 (t, J=13.2 Hz, 3H).

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

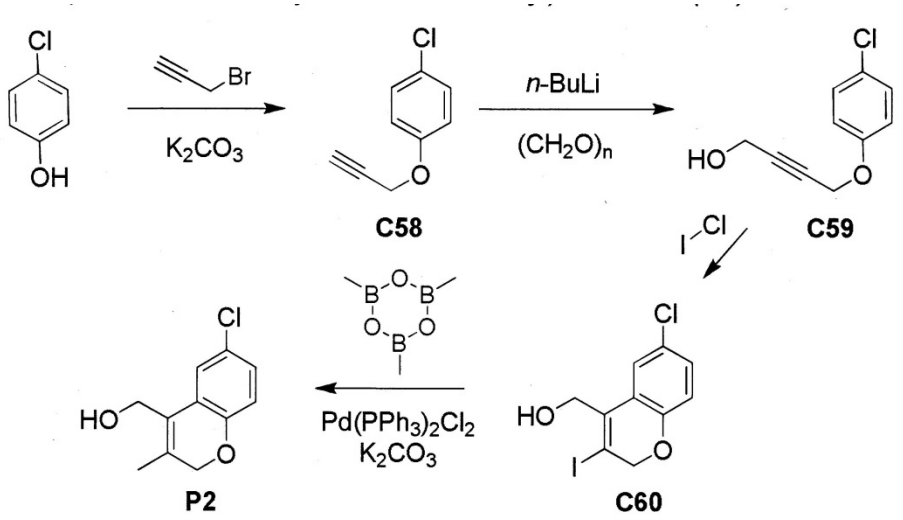
Se agregó paladio en carbono (10%, 2.5 g) a una solución de **C56** (25.0 g, 94.6 mmoles)en etanol (300 mL), y la mezcla se hidrogenó a 100 psi durante 5 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró ***in vacuo*** para dar el producto. Rendimiento: 11.5 g, 66.0 mmoles, 70%. GCMS **m/z** 174 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 6.78 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 4.6-5.0 (br s, 1H), 1.90 (t, J=13.2 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 1-(1,1-difluoroetoxi)-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (**P1**).

Una mezcla de **C57** (5.6 g, 32 mmoles), 3-bromoprop-1-ina (80%, 3.6 mL, 32 mmoles), y carbonato de potasio (8.9 g, 64 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 50 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo*** para dar el producto como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 5.6 g, 26 mmoles, 81%. GCMS **m/z** 212 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, **$CDCl_3$) δ** 7.12 (br d, J=9.1 Hz, 2H), 6.94 (br d, J=9.1 Hz, 2H), 4.68 (d, J=2.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1H), 1.91 (t, J=13.3 Hz, 3H).

Preparación 2

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



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

Se agregó carbonato de potasio (22.5 g, 163 mmoles) a una solución de **4**-clorofenol (15.0 g, 117 mmoles) en acetona **(200** mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, con lo cual se introdujo 3-bromoprop-1-ina (16.5 g, 139 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 12 horas. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL);

las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 5% acetato de etilo en hexanos) dio el producto como un líquido amarillo claro. Rendimiento: 14.0 g, 84.0 mmoles, 72%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (br d, J=9.0 Hz, **2**H), 6.92 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 4.68 (d, J=2.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1H).

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

El compuesto **C58** se convirtió en el producto utilizando el método descrito para la síntesis de **C43** en el Ejemplo 12. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino. Rendimiento: 3.0 g, 15 mmoles, 54%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 6.90 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 4.72 (t, J=1.7 Hz, 2H), 4.32 (t, J=1.6 Hz, 2H).

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

A una solución de monocloruro de yodo (11.6 g, 71.4 mmoles) en nitrometano (80 mL) se agregó por goteo a una solución a -30°C de **C59 (10** g, 51 mmoles) en nitrometano (70 mL), y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de la adición de acetato de etilo

(500 mL) y una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado (500 mL), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, con lo cual la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró ***in vacuo***. **La c**romatografía en gel de sílice (Eluyente: **10**% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 4.1 g, 13 mmoles, 25%. GCMS **m/z** 322, 324 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J=2.3 Hz, **1**H), 7.14 (dd, J=**8.6**, 2.4 Hz, **1**H), 6.77 (d, J=**8.6** Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.69 (t, J=6.1 Hz, 1H).

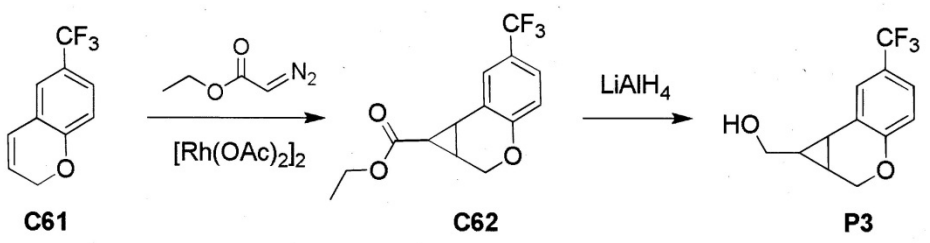
Etapa 4. Síntesis de (6-cloro-3-metil-2H-cromen-4-il)metanol ***(P2)***.

A una solución de **C60** (**2.0** g, **6.2** mmoles) en N,N-dimetilformamida **(20** mL) se agregó trimetilboroxina (778 mg, 6.20 mmoles) y dicloro bis(trifenilfosfina)paladio (II) (435 mg, 0.620 mmoles), seguida por carbonato de potasio (1.71 g, 12.4 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 7 horas. Se diluyó entonces con agua (100 mL.) y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea; la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas y los filtrados se

lavaron con agua (200 mL) y con salmuera **(200** mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron ***in vacuo***. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 10% acetato de etilo en hexanos) dio el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 280 mg, 1.33 mmoles, 21%. GCMS **m/z** 210, 212 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J=2.3 Hz, **1**H), 7.05 (dd, J=**8.6**, 2.4 Hz, **1**H), 6.74 (d, J=**8.6** Hz, **1**H), 4.62 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.3 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (t, J=5.4 Hz, 1H).

Preparación 3

[6-(Trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]metanol ***(P3)***



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

Se agregó dímero de acetato de rodio (II) (0.663 g, 1.50 mmoles) a una solución de **6**-(trifluorometil)-**2H**-cromeno (**C61,** preparado a partir de **1**-(prop-**2**-in-**1**-iloxi)-**4**-

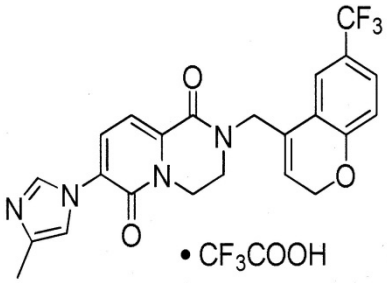
(trifluorometil)benceno utilizando el método descrito para síntesis de **C8** en los Ejemplos 2, 3, y 4) (3.0 g, 15 mmoles) en 1,2-dicloroetano (75 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de diazoacetato de etilo (3.4 g, 30 mmoles) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se agregó por goteo durante 1.5 horas, con lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Los volátiles se removieron ***in vacuo***, y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: hexanos) dio el producto como un líquido. Rendimiento: 800 mg, 2.8 mmoles, 19%. GCMS m/z286 (M^+). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (br s, 1H), 7.37 (br d, J=8.4 Hz, 1H), **6.88** (d, J=8.4 Hz, **1**H), 4.44 (d, J=11 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J=11 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.30 (dd, J=4, 4 Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H).

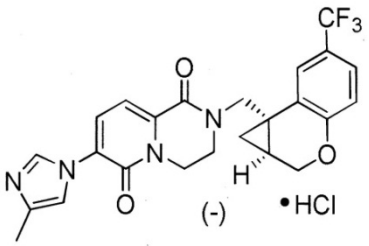
Etapa 2. Síntesis de [6-(trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[c]cromen-1-il]metanol (**P3**).

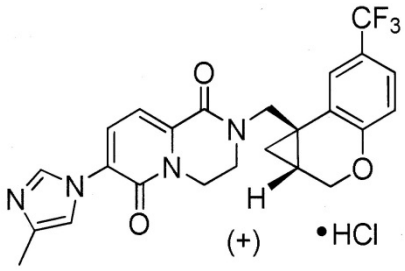
A una solución a 0°C de **C62** (300 mg, 1.05 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó hidruro de litio-aluminio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1.0 mL, 1.0 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se enfrió

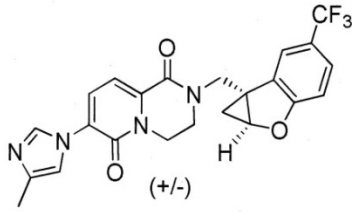
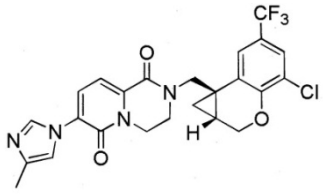
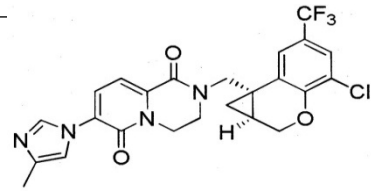
bruscamente con una solución de sulfato de sodio acuoso saturado, la mezcla se filtró, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo de **0**% a 30% en hexanos) proporcionó el producto como un líquido. Rendimiento: 100 mg, 0.41 mmoles, 39% GCMS **m/z** 244 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (br d, J=**1.8** Hz, **1**H), 7.32 (br dd, J=**8.6**, **1.8** Hz, **1**H), 6.87 (d, J=**8.6** Hz, 1H), 4.42 (d, J=1 0.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.72-1.81 (m,2H).

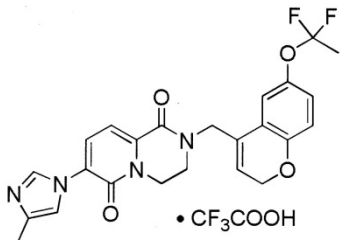
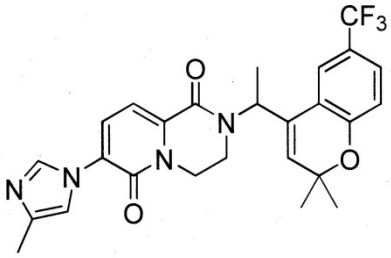
Tabla **6**. Método de Síntesis y Datos Fisicoquímicos para los Ejemplos 16-37.

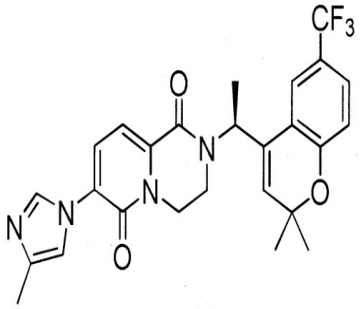
Número de Ejemplo	Método de Síntesis: Número de Ejemplo; Fuente de Materiales de Partida No comerciales	Estructura	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); LCMS, ión observado *m/z* $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); LCMS *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
16	Ejemplos 13, 14 y 15[1]		8.22 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.7 Hz,1H), 7.10 (br s, 1H), 6.89 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 5.89 (brt, J=3.5 Hz, 1H), 4.89(br d, *J*=3.5 Hz, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)[2]; 457.1

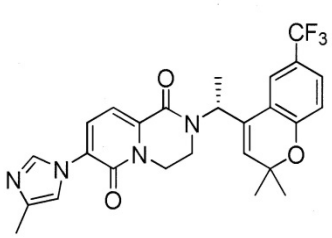
17	Ejemplos 9, 10 y 11[1,3,4,5]		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.42 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.33 (br dd, *J*=8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.92 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.36 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.62 (ddd, J=13.5, 9.8, 4.1 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=14.7 Hz,1H), 2.41 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.14-1.22 (m, 2H); 471.2

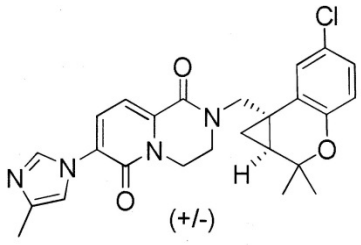
	18	Ejemplos 9, 10 y 11[1,**3**,**4**,**5**]		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.44 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*-7.8 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.36 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J*=13.5, 5, 5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J*=13.5, 9.8, 4.1 Hz, 1H), 2.93 (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.12-1.24 (m, 2H); 471.3

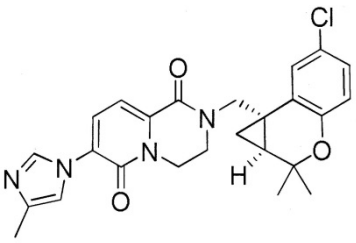
19	Ejemplos 9, 10 y 11[6,7]	 (+/-)	8.20 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7.11 (br s, 1H), 6.91 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.86 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.43 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (dd, *J*=6.7, 5.9 Hz, 1H), 0.60-0.64 (m, 1H); 457.0
20	Ejemplos 6[8,9,5]		4.98 minutos[10]; 505.3
21	Ejemplos 6[8,9,5]		5.87 minutos[10]; 505.3

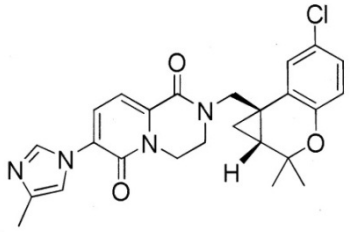
22	Ejemplos 9, 10 y 11; **P1**		^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (br s, 1H), 8.03 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.98(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.78-4.81 (m, 2H), 4.51 (br s, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.88 (t, J=13.7 Hz, 3H);469.1
23	Ejemplos 13, 14 y 15; **C29**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.74 (br q, J=1 Hz, 1H), 3.96-4.11 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.37-1.44 (m, 6H);

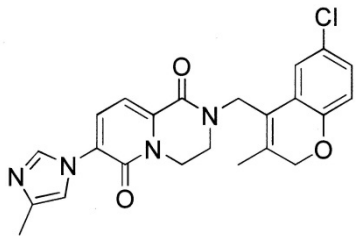
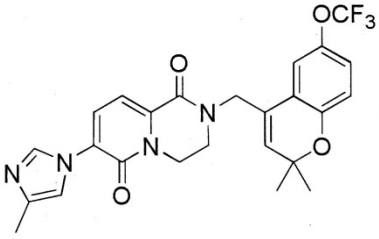
24	Ejemplo 6; **C29**[11]		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (br d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.40 (br dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.7 Hz,1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.92 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 5.88 (qd, *J*=6.9, 1.4 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 3.63 (ddd, *J*=13.8, 5.8, 4.7 Hz, 1H), 3.11-3.19 (m,1H), 2.22 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H); 499.2

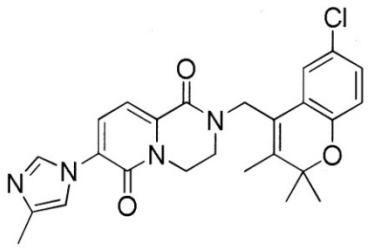
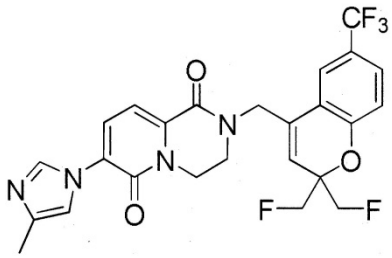
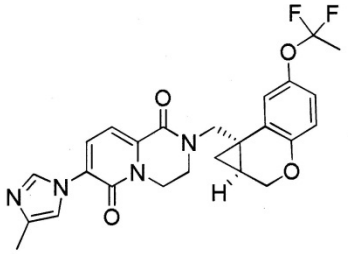
25	Ejemplos 13, 14 y 15[12]; **C29**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.74 (br q, J=7 Hz, 1H), 3.96-4.11 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.38-1.44 (m, 6H); 499.0

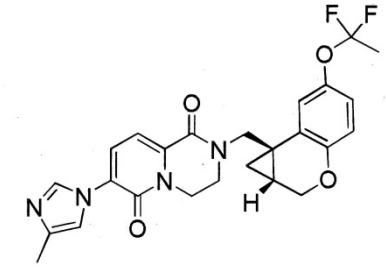
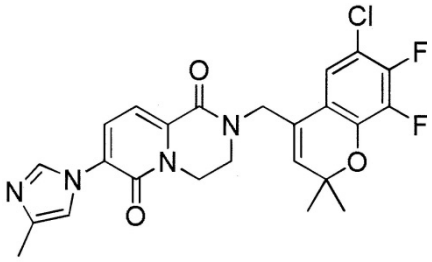
26	Ejemplos 9, 10 y 11	 (+/-)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (br s, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d J=8.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H),3.3 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.3 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (dd, J=8.7, 4.5 Hz, 1H), 0.90 (dd, J=5, 5 Hz, 1H); 465.4

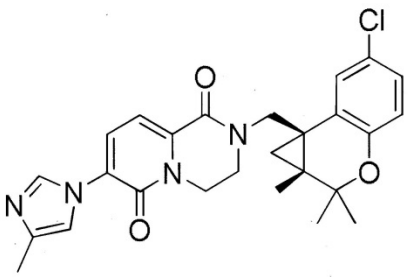
27	Ejemplos 9, 10 y 11[13]		8.21(br s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.3 Hz,1H), 7.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.12(br s,1H), 7.04 (dd, *J*=8.4,Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=14.9 Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 2H),3.22(d, *J*=14.6 Hz,1H), 2.29 (s, 3H),1.74 (dd, *J*=9, 6 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (dd, *J=6*, 5 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J*=9, 5 Hz, 1H); 465.2

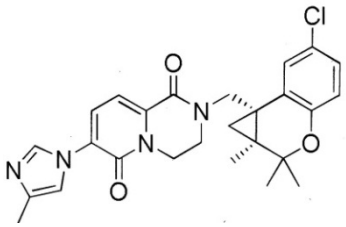
28	Ejemplos 9, 10 y 11[13]		8.21 (br s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.04 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J*=14.8 Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.65-3.81 (m, 2H), (d, *J*=14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.74 (dd, *J*=9, 6 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (dd, *J*=5, 5 Hz, 1H), 1.04 (dd, *J*=9, 5 Hz, 1H); 465.0

29	Ejemplos 9, 10 y 11; **P2**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (br d, J=9 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); 437.2, 439.2
30	Ejemplos 9, 10 y 11; **C34**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.6 Hz,1H), 5.94 (s, 1H),

	31	Ejemplo 5[14]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.39 (br s,1H), 7.31 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz,1H), 6.80 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (s, 6H); 465.0
	32	Ex 12[15]		8.24-8.32 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H),7.46-7.51 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=7.6 Hz,1H), 7.10-7.18 (br s, 1H), 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.75 (br s,1H), 4.69 (s, 2H),4.47-4.69 (m, 4H), 4.28-4.34 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); 521.1
	33	Ejemplos 9, 10 y 11[16,5]; **P1**		5.73 minutos[17]; 483.4

34	Ejemplos 9, 10 y 11[16,5]; **P1**		4.54 minutos[17]; 483.4
35	Ejemplo 1[18]		8.22 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); 487.1, 489.2

36	Ejemplos 9, 10 y 11[14,19,5]		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.6, 2.6 Hz,1H), 6.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.51 (d, J=15.6 Hz,1H), 3.5-3.57 (m,1H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26 (d, J=4.7 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86 (d,

37	Ejemplos 9, 10 y 11[14,19,5]		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (br s, 1H), 7.80 (d,J=7.8 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.79 (d, J=15.5 Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.51 (d, J=15.5 Hz,1H), 3.5-3.57 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86 (d, J=4.7 Hz,

1. El [6-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]metanol de requisito se preparó de acuerdo con el método para la síntesis de **C25** en el Ejemplo **6,** al utilizar 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benceno como material de partida.

2. La NMR se obtuvo en la base libre.

3. En este caso, el cierre del anillo se llevó a cabo en la 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-**1*H***-imidazol-**1**-il)-**6**-oxo-**1,6**-dihidropiridina-**2**-carboxamida intermedia, utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

4. Las bases libres de los enantiómeros **17** y **18** se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítica (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 μm; Eluyente: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El primer enantiómero eluyente fue **18**, el cual desplegó una rotación óptica positiva (+). El ejemplo **17** fue el segundo enantiómero eluyente, y dio una rotación óptica negativa (-).

5. Las configuraciones absolutas indicadas se asignaron por analogía con los Ejemplos **3** y **4**, de acuerdo con las actividades biológicas relativas de los enantiómeros (véase Tabla **8**).

6. 5-(Trifluorometil)-1-benzofurano se hizo reaccionar con cloruro de (clorometileno)dimetilamonio para proporcionar 5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-carbaldehído. Esto se redujo utilizando borohidruro de sodio para dar [5-(trifluorometil)-1-benzofuran-3-il]metanol de requisito.

7. En este caso, un grupo saliente de mesilato se utilizó, en lugar de bromuro, para introducción del grupo

amina.

8. El [4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metanol de requisito se preparó a partir de [6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1*H*)-il]metanol (véase Ejemplo 17) mediante la reacción con N-clorosuccinimida en ácido acético.

9. Los Ejemplos **20** y **21** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® OJ-H, 5 µm; Fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo 20 fue el primer enantiómero eluyente, y el **21** fue el segundo enantiómero eluyente.

10. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® OJ-H, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto.

11. El compuesto **C29** se convirtió en la (1 S)-**1**-[**2,2**-dimetil-**6**-(trifluorometil)-2H-cromen-4-il]etanamina de requisito por la reacción con **R-(+)-ter**-butil sulfinamida en la presencia de etóxido de titanio (IV); el intermediario resultante se sometió entonces a reacción con metiltio. Véase

G. Liu et al., **J. Am. Chem. Soc. 1997, 119,** 9913-9914 y G. Liu et al., **J. Org. Chem. 1999, 64,** 1278-1284.

12. En este caso, el compuesto final se sintetizó como el racemato (Ejemplo 23) y después se sometió a HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol). El Ejemplo **25** fue el segundo enantiómero eluyente; Tiempo de retención: 11.26 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol; Índice de flujo: **1.0** mL/minuto). [Bajo este conjunto de condiciones de HPLC, el enantiómero del Ejemplo **24** exhibió un tiempo de retención de 8.94 minutos.]

13. Ejemplos **27** y **28** se sintetizaron como el racemato (Ejemplo **26**) y después se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 5 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol). El Ejemplo **27** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 17.75 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IC, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol; Índice de flujo: 1.0 mL/minuto). El Ejemplo **28** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo

de retención de 21.49 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

14. Se preparó 4-(4-Clorofenoxi)-4-metilpent-2-in-1-ol a partir de 4-clorofenol utilizando el método descrito por la síntesis de **C22** en el Ejemplo **6**. Este intermediario se convirtió entonces a (6-cloro-2,2,3-trimetil-2*H*-cromen-4-il)metanol de acuerdo con la química descrita para la transformación de **C59** a **P2** en la Preparación P2.

15. En este caso, el material de partida fue 1,3-difluoropropan-2-ona.

16. Los Ejemplos **33** y **34** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; Fase móvil: 7:3 de dióxido de carbono/% hidróxido de amonio a 0.2 en metanol). El Ejemplo **34** fue el primer enantiómero eluyente, y el Ejemplo **33** fue el segundo enantiómero eluyente.

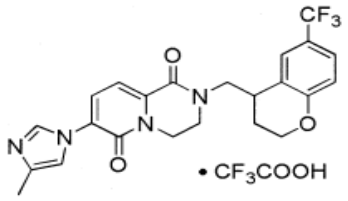
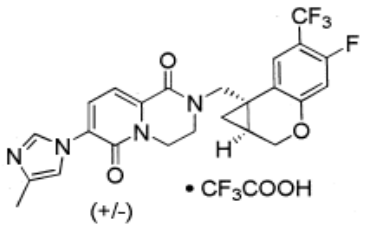
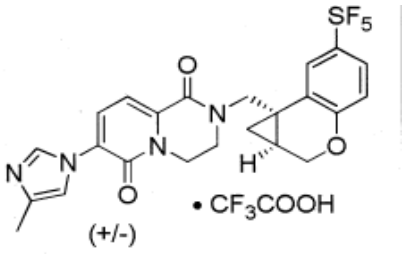
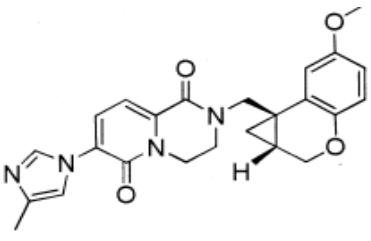
17. Las condiciones para HPLC analítica. Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/hidróxido de amonio a 0.2% en metanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto.

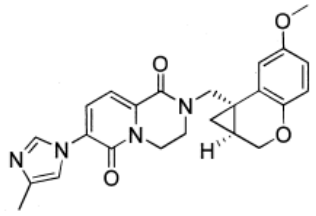
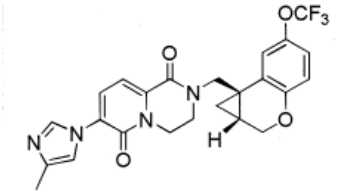
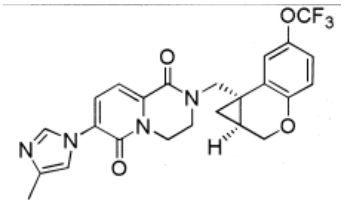
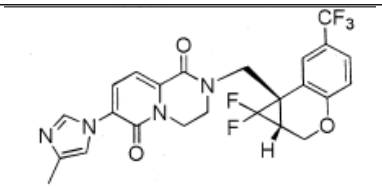
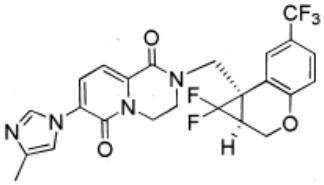
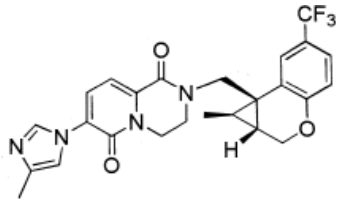
18. El 4-cloro-2,3-difluorofenol de requisito se

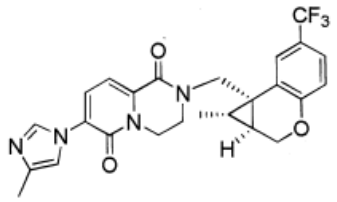
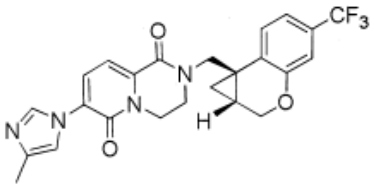
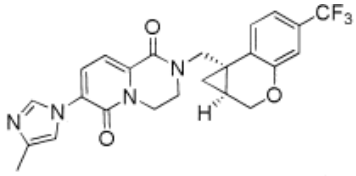
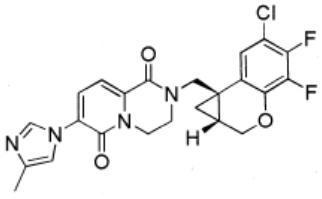
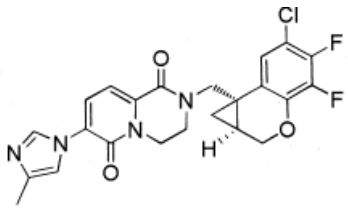
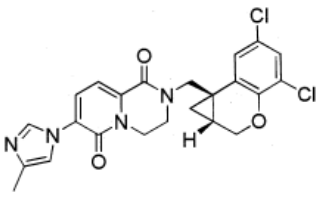
preparó mediante la reacción de ácido(4-cloro-2,3-difluorofenil)borónico con OXONE® (peroximonosulfato de potasio) en acetona y agua.

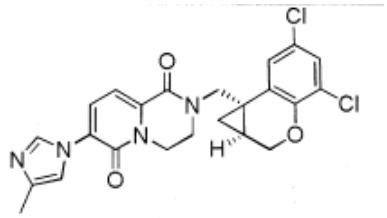
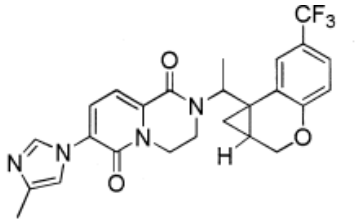
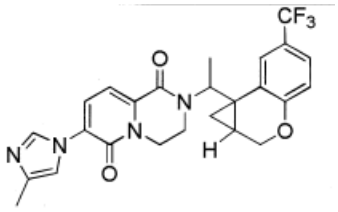
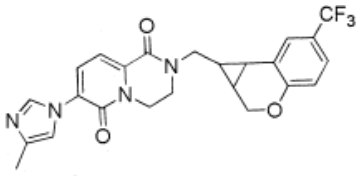
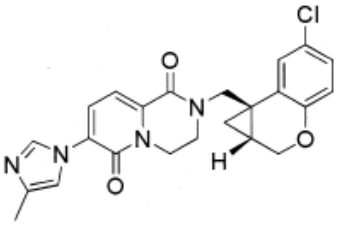
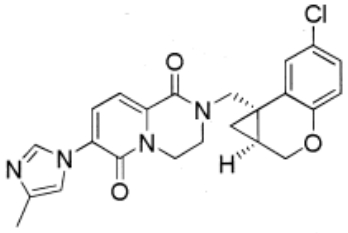
19. Ejemplos **36** y **37** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante HPLC quiral. El Ejemplo **36** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 17.84 minutos (Columna: YMC Amilosa-C, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en etanol; Índice de flujo: 0.5 mL/minuto). El Ejemplo **37** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 27.27 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

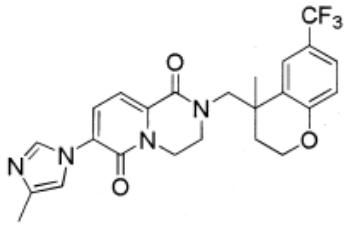
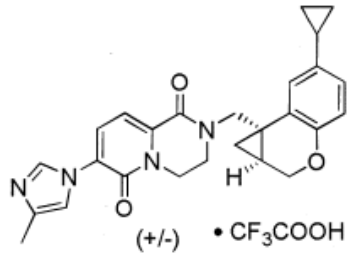
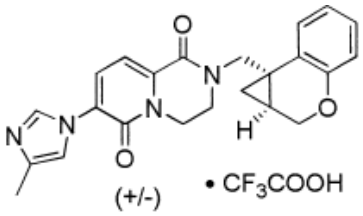
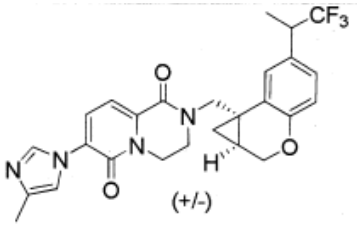
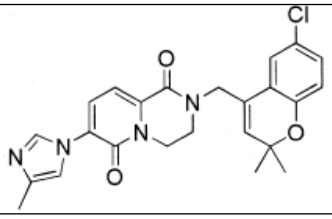
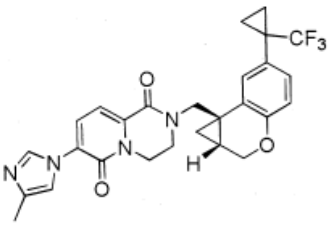
Tabla 7. Método de Síntesis y Datos Fisicoquímicos para los Ejemplos 38-66

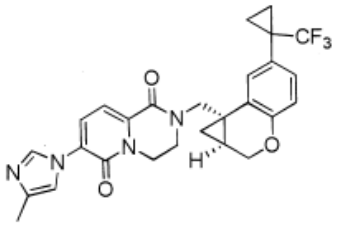
Número de Ejemplo	Método de Síntesis: Número de Ejemplo; Fuente de Materiales de Partida No Comerciales	Estructura	LCMS, ***m/z*** $[M+H]^+$
38	Ejemplos 13, 14, y 15[1,2]		459.2
39	Ejemplos 9, 10 y 11[3]		489.2
40	Ejemplos 9, 10 y 11[4,2]		529.3
41	Ejemplo 39[5,6]		434.7

42	Ejemplo 39[5,6]		434.7
43	Ejemplo 39[7,6]		488.6
44	Ejemplo 39[7,6]		488.6
45	Ejemplo **6**[8,9,6]		508.1
46	Ejemplo **6**[8,9,6]		508.2
47	Ejemplos 9, 10 y 11[1,10,6]		486.6

48	Ejemplos 9, 10 y **11**[1,10,6]		486.6
49	Ejemplos 9, 10 y 11[11,6]		471.0
50	Ejemplos 9, 10 y 11[11,6]		471.0
51	Ejemplos 9, 10 y **1**1[12,13,6]		473.0
52	Ejemplos 9, 10 y **1**1[12,13,6]		473.2
53	Ejemplos 9, 10 y 11[14,6]		471.2, 473.2, 475.2

54	Ejemplos 9, 10 y 11[14,6]		471.2, 472.2, 475.3
55	Ejemplo 24[15]		485.3
56	Ejemplo 24[15]		485.3
57	Ejemplos 9, 10 y 11; **P3**		471.2
58	Ejemplos 9, 10 y 11[16,6]		436.8
59	Ejemplos 9, 10 y 11[16,6]		471.2, 439.3

60	Ejemplos 9, 10 y 11[17]		**473.0**
61	Ejemplos 9, 10 y 11[18]; **C15**		**443.2**
62	9, 10 y 11[19]; **C15**		403.1
63	Ejemplo 5[20,21]		499.0
64	Ejemplos 9, 10 y 11		450.9
65	Ejemplos 9, 10 y **11**[22,23,6]		511.3

66	Ejemplos 9, 10 y **11**[22,23],		511.3

1. [**6**-(Trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metanol, preparado de acuerdo con el método para síntesis de **C25** en el Ejemplo **6**, al utilizar 1-(prop-2-in-1-iloxi)- 4-(trifluorometil)benceno como material de partida, se hidrogenó sobre hidróxido de paladio para dar 1-[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]metanamina.

2. En este caso, el cierre del anillo se llevó a cabo en 1-(2-hidroxietil)-5-(4-metil-**1***H*-imidazol-**1**-il)-**6**-oxo-**1,6**-dihidropiridina-**2**-carboxamida intermedia, utilizando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo.

3. En este caso, la ciclización de 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]but-2-in-**1**-ol se llevó a cabo utilizando yoduro de indio (III) en **1,2**-dicloroetano a temperatura elevada, para dar [7-fluoro-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il] metanol.

4. Se hizo reaccionar 4-(Pentafluoro-λ^6-

sulfanil)fenol con but-**2**-in-**1,**4-diol de acuerdo con el método descrito para síntesis de **C13** en el Ejemplo **5**; el producto se ciclizó utilizando yoduro de indio (III) para proporcionar el [**6**-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-2*H*-cromen-4-il]metanol de requisito.

5. Los Ejemplos **41** y **42** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico. El Ejemplo **41** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 6.80 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AS-H, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto). El Ejemplo **42** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 8.27 minutos bajo las mismas condiciones cromatográficas.

6. Las configuraciones absolutas indicadas fueron asignadas por analogía con los Ejemplos **3** y **4**, de acuerdo con las actividades biológicas relativas de los enantiómeros (véase Tabla **8**).

7. Los Ejemplos **43** y **44** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico. El Ejemplo **43** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 4.28 minutos (Columna: Chiral

Technologies CHIRALPAK® IA, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/etanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto). El Ejemplo **44** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 5.17 minutos bajo las mismas condiciones cromatográficas.

8. En este caso, el *ter*-butil(dimetil){[6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metoxi}silano intermediario se sometió a difluorociclopropanación utilizando el método de F. Wang et al., ***Angew Chem.***, ***Int. Ed.*** **2011**, ***50***, 7153-7157, para proporcionar ***ter*-**butil{[**1,1**-difluoro-**6**-(trifluorometil**)-1**a,**2**-dihidrociclopropa[c]cromen-7b(1H)-il]metoxi}dimetilsilano, el cual se tomó entonces utilizando la química descrita en el Ejemplo **6**.

9. Los Ejemplos **45** y **46** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IB, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo **45** fue el primer enantiómero eluyente; Tiempo de retención: 4.37 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4.6 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto). El

Ejemplo **46** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 5.44 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

10. Los Ejemplos **47** y **48** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo **47** fue el primer enantiómero eluyente; Tiempo de retención: 8.60 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4.6 x **100** mm, 5 µm; Fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/metanol; Índice de flujo: 1.5 mL/minuto). El Ejemplo **48** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 8.75 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

11. Los Ejemplos **49** y **50** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol). El Ejemplo **49** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 8.57 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol; Índice de flujo: 1.0 mL/minuto). El Ejemplo **50** fue el segundo

enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 10.41 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

12. Se trató el ácido (4-Cloro-2,3-difluorofenil)borónico con peróxido de hidrógeno para proporcionar 4-cloro-2,3-difluorofenol; la reacción con 3-bromoprop-1-ina y carbonato de potasio dio prop-2-in-1-il éter de 4-cloro-2,3-difluorofenilo.

13. Los Ejemplos **51** y **52** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 5 µm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol al 10% en acetonitrilo]). El Ejemplo **51** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 5.27 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: **dietilamina a 0.1%** en metanol; Índice de flujo: 1.0 mL/minuto). El Ejemplo **52** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 6.58 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

14. Los Ejemplos **53** y **54** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 5 µm; Fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/etanol). El

Ejemplo **53** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 7.80 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: dióxido de carbono; Fase móvil B: etanol; Gradiente: B de 30% a 50% durante 1.0 minuto, después B de 50% a 80% durante **8** minutos, después se mantiene B a 80% durante 0.5 minutos; Índice de flujo: 3.0 mL/minuto). El Ejemplo **54** fue el segundo enantiómero en eluyente, con tiempo de retención de 9.32 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

15. En este caso, la adición de bromuro de metilmagnesio a la 2-metil-*N*-{[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[c] cromen-7b(1H)-il]metiliden}propan-**2**-sulfinamida intermediaria proporcionó cuatro diastereómeros. Dos de ellos se llevaron a cabo, y se determinó que eran enantiómeros entre sí. Los Ejemplos **55** y **56** enantiómeros simples, y enantiómeros entre sí, aunque de configuraciones absoluta y relativa desconocidas.

16. Los Ejemplos **58** y **59** se sintetizaron como el racemato y después se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 5 pm; Fase móvil: dietilamina a 0.1% en metanol). El Ejemplo **58** fue el primer enantiómero eluyente. Tiempo de retención: 8.85

minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® IA, 4.6 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: dietilamina al 0.1% en metanol; Índice de flujo: 1.0 mL/minuto). El Ejemplo **59** fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 11.79 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

17. La hidrogenación de 6-(trifluorometilo)-2*H*-cromeno-4-carboxilato de etilo dio 6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-4-carboxilato de etilo, el cual se hizo reaccionar con hidruro de sodio y yodometano para proporcionar 4-metil-6-(trifluorometilo)-3,4- dihidro-2*H*-cromeno-4-carboxilato de etilo. La escisión del éster con hidróxido de litio, seguido por la formación de amida mediada por clorhidrato de 1[3(dimetilamino)propil]-3-etilcarbonimida con cloruro de amonio dio 4-metil-6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-4-carboxamida. La reducción de hidruro de litio-aluminio de la amida dio 1-[4-metil-6-(trifluorometilo)-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-4-il]metanamina de requisito.

18. Se hizo reaccionar rel-2-{[(1aS,7bS)-6-Bromo-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1**H)-**il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-**1,6**-diona con bromuro de ciclopropilzinc bajo catálisis de

bis(tri-**ter**-butilfosfina)paladio(0) para proporcionar el producto.

19. Se redujo rel-2-{[(1aS,7bS)-6-Bromo-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona con tris(trimetilsilil)silano y 2,2'-azobisisobutironitrilo para proporcionar el producto.

20. En este caso, [6-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)- 1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metanol se hidrogenó en lugar de cclopropano, para dar [**6**-(**1**,**1**,**1**-trifluoropropan-**2**-il)-**1**a,**2**-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metanol.

21. El Ejemplo **63** se aisló como una mezcla racémica de diastereómeros.

22. Se hizo reaccionar 4,4,5,5-Tetrametil-2-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,3,2-dioxaborolano con OXONE® (peroximonosulfato de potasio) en acetona y agua para dar 4-[1-(trifluorometilo)ciclopropil]fenol, el cual se sometió a carbonato de potasio y 3-bromoprop-1-ina para proporcionar 1-(prop-2-in-1-iloxi)-4-[1-(trifluorometilo)ciclopropil]benceno.

23. Los Ejemplos **65** y **66** se sintetizaron como el

racemato y después se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H,

5 μm; Fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/etanol). El Ejemplo **65** fue el primer enantiómero eluyente: Tiempo de retención: 7.68 minutos (Columna: Chiral Technologies CHIRALPAK® AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 μm; Fase A móvil: dióxido de carbono; Fase B móvil: **0.2**% [7 M solución de amonio en etanol] en etanol; Gradiente: B al

5% durante 1.0 minuto, después B de **5**% a 60% durante **8** minutos, después se mantuvo en B a 60% durante 0.5 minutos). El Ejemplo 66 fue el segundo enantiómero eluyente, con tiempo de retención de 8.96 minutos bajo las mismas condiciones de HPLC.

Ensayo de γ-secretasa a base de células con lectura de ELISA

La capacidad de los compuestos para modular la producción de la proteína beta amiloide Aβ(1-42) se determinó las células CHO que sobreexpresan WT-APP humano. Las células se pusieron las placas en un pozo de 22,000/100 μL en placas claras, tratadas con cultivo de tejido de 96 pozos (Falcon) en un medio a base de DMEM/F**12** y se incubaron durante 24

horas a 37°C. Los compuestos para prueba se diluyeron en DMSO al 100% para lograr una dosis-respuesta semi-logarítmica, de punto uniforme para las determinaciones de IC_{50}. Los compuestos se agregaron en un medio recién preparado para lograr DMSO final al **1**%. El vehículo apropiado o controles inhibidores se agregan en pozos de control individualmente para obtener valores de inhibición mínimos o máximos, respectivamente, por la ventana de señal de ensayo antes que las placas se incuben durante ~24 h a 37°C. Este procedimiento produce medios condicionados en cada pozo el cual se prueba para los niveles de Aβ(1-42) en la etapa de detección de ELISA descrita en lo siguiente. Los cultivos celulares restantes en cada pozo también se prueban para toxicidad celular como se describe en lo siguiente.

El revestimiento de las placas de ensayo de ELISA se inició por la adición de 50 μL/pozo de un anticuerpo específico Aβ(1-42) interno en (3 μg/mL) en 0.1 M $NaHCO_3$ (pH 9.0) en placas Maxisorp® de 384 placas negro (Nunc) y se incubaron durante la noche a 4°C. El anticuerpo de captura se aspire entonces de las placas de ensayo de ELISA y las placas se lavaron ya sea 2 x **100** μL con un lavador de placa Matrical Squirt, o 3 x 90 μL con un Thermo Combi, utilizando el

Regulador de Lavado (PBS de Dulbecco, Tween 20 al 0.05%). 90 μL/pozo de Regulador de Bloqueo (PBS de Dulbecco, BSA al 1.0% (Sigma A7030) se agregó entonces a las placas. La incubación a temperatura ambiente se dejó proceder durante un mínimo de 2 h. El Regulador de Bloqueo se removió entonces después se agregó un Regulador de Ensayo de 20 μL/pozo (PBS de Dulbecco, BSA al 1.0% (Sigma A7030), Tween 20 al 0.05%). En este punto, 35 μL (40 μL antes de agosto de **2012**) (por duplicado) del medio acondicionado (descrito en lo anterior) se transfirió en pozos de las placas de ELISA bloqueadas que contienen el anticuerpo de captura seguido por la incubación durante la noche a 4°C. La toxicidad celular también se midió en las células restantes correspondientes después de la eliminación de medio acondicionado para el ensayo Aβ(1-42) por un ensayo de proliferación celular colorimétrico (CellTiter 96® AQ_{ueous} One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Después de la incubación durante la noche de las placas de ensayo de ELISA a 4°C, se eliminaron los péptidos Aβ no enlazados mediante lavados de **2** x **100** μL mediante un lavador de placa Matrical Squirt, o lavados de 3 x 90 μL con un Thermo Combi, utilizando un Regulador de Lavado. Europium

(Eu) etiquetado (etiquetado personalizado, PerkinElmer) Aβ(1-16) 6e10 Anticuerpo Monoclonal (Covance #SIG-39320) se agregó, (50 μL/pozo Eu-6e10 @ 1:10,000, 20 uM EDTA) en el Regulador de Ensayo. La incubación a una temperatura ambiente durante un mínimo de 2 h fue seguida por cualquiera de los lavados de 2 x 100 μL con un lavador de placa Matrical Squirt, o lavados de 3 x 90 μL con un Thermo Combi, utilizando un Regulador de Lavado, se agregó antes 30 μL/pozo de Solución de Mejoramiento Delfia (PerkinElmer). Después de 30 a 60 minutos de una incubación a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placa EnVision (PerkinElmer) utilizando los ajustes de DELFIA TRF estándar. El análisis de datos que incluye la determinación de IC_{50} inhibitoria se realizó utilizando un análisis de ajuste de regresión no lineal (software interno) y los valores medios de la placa apropiada para los controles de inhibición máximo y mínimo.

Los datos biológicos para los compuestos de los Ejemplos **1-66** se encuentran en la Tabla **8** siguiente:

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

Número de Ejemplo	IC_{50} de Aβ 42B (nM)[a]	Nombre de IUPAC
1	7.8	2-[(6-cloro-8-fluoro-2,2-dimetil-2*H*-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona

5

3	4.9	2-{[(1a*S*,7b*S*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
4	172	2-{[(1a*R*,7b*R*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
5	14.1	*rel*-2-{[(1a*S*,7b*S*)-6-(1-metilciclopropil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a] pirazin-1,6-diona
6	13.0	2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
7	23.4	(3*S*)-2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-3-metil-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
8	33.2	(3*R*)-2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-3-metil-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
9	6.2	*rel*-2-{[(1a*S*,7b*S*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
10	3.5	2-{[(1a*S*,7b*S*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)

11	150	2-{[(1a*R*,7b*R*)-2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
12	9.4	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,1-'cilobutan]-4-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
13	16.7	2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-*2H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
14	6.0	2-{(1*S*)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2*H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
15	1350	2-{(1*R*)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2*H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-*1H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
16	29.6	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
17	4.2	(-)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7b*S*)-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona, sal de clorhidrato
18	114	(+)-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona, sal de clorhidrato
		rel-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,6b*S*)-5-(trifluorometil)-1,1a-

20	155	2-{[(1a*R*,7b*R*)-4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
21	8.0	2-{[(1a*S*,7b*S*)-4-cloro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
22	42.5	2-{[6-(1,1-difluoroetoxi)-2*H*-cromen-4-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona, sal de trifluoroacetato
23	10.5	2-{1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
24	4.9[b]	2-{(1*S*)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
25	1180	2-{(1R)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
26	28.9	*rel*-2-{[(1a*S*,7b*S*)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
27	8.3	2-{[(1a*S*,7b*S*)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
28	152	2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-cloro-2,2-dimetil-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-

29	17.7	2-[(6-cloro-3-metil-2*H*-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
30	5.5	2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi)-2*H*-cromen-4-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
31	37.4	2-[(6-cloro-2,2,3-trimetil-2*H*-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
32	21.1	2-{[2,2-bis(fluorometil)-6-(trifluorometil)-2*H*-cromen-4-il]metil}-7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
33	14.3	2-{[(1a*S*,7bS)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
34	266	2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
35	6.6	2-[(6-cloro-7,8-difluoro-2,2-dimetil-2*H*-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
36	161	2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-cloro-1a,2,2-trimethyl-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona
37	14.6	2-{[(1a*S*,7b*S*)-6-cloro-1a,2,2-trimethyl-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona

38	322	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona,sal de trifluoroacetato
39	22.1	*rel*-2-{[(1a*S*,7b*S*)-5-fluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-1,6-diona,sal de trifluoroacetato
40	9.4	*rel*-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7bS)-6-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona,sal de trifluoroacetato
41	756[c]	2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-metoxi-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
42	181	2-{[(1a*S*,7bS)-6-metoxi-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
43	177	7-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-{[(1a*R*,7b*R*)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
44	6.8	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7bS)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
45	361	2-{[(1a*R*,7bS)-1,1-difluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-

46	50.9	2-{[(1a*S*,7b*R*)-1,1-difluoro-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
47	194	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1*R*,1a*R*,7b*R*)-1-metil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
48	18.1	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1*S*,1a*S*,7b*S*)-1-metil-6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
49	505	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1aR,7b*R*)-5-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
50	52.4	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7bS)-5-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
51	219	2-{[(1aR,7b*R*)-6-cloro-4,5-difluoro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
52	11.3	2-{[(1a*S*,7bS)-6-cloro-4,5-difluoro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
53	509	2-{[(1aR,7b*R*)-4,6-dichloro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona

54	23.2	2-{[(1a*S*,7bS)-4,6-dicloro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
55	272	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{1-[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]etil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona[$245]
56	62.1	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{1-[6-(trifluorometil)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]etil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona[$245]
57	161	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[6-(trifluorometil)-1,1a,2,7b-tetrahidrociclopropa[*c*]cromen-1-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
58	248	2-{[(1aR,7bR)-6-cloro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
59	31.1	2-{[(1a*S*,7bS)-6-cloro-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
60	1090°	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[4-metil-6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il]metil}-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
61	34.3	rel-2-{[(1a*S*,7bS)-6-ciclopropil-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona,sal de trifluoroacetato
62	702	rel-2-[(1a*S*,7bS)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-ilmetil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-

63	31.8	rel-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7bS)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
64	37.0	2-[(6-cloro-2,2-dimetil-2H-cromen-4-il)metil]-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
65	475	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1aR,7b*R*)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(1*H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona
66	14.0	7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1a*S*,7bS)-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[*c*]cromen-7b(*1H*)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona

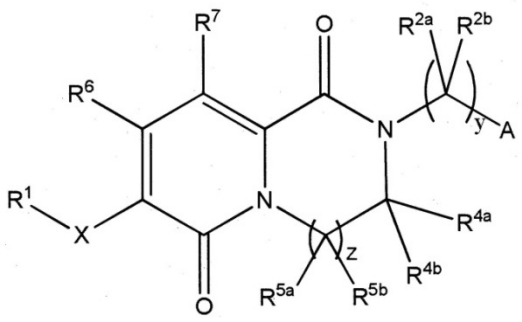
a. Los valores **IC_{50} reportados son la** media geométrica de 2-4 determinaciones.

b. El valor IC_{50} es la media geométrica de ≥5 determinaciones.

c. El valor IC_{50} es de una determinación simple.

REIVINDICACIONES

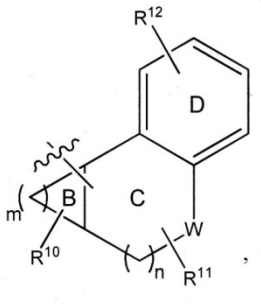
1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I:



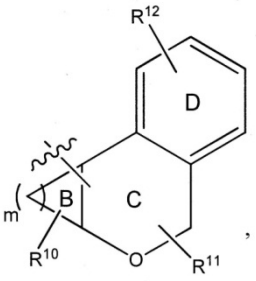
Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

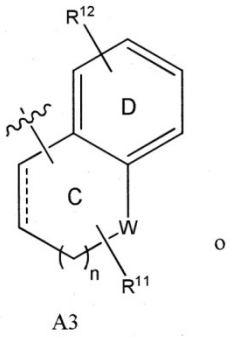
A se selecciona del grupo que consiste de A1, A2, A3 y A4:



A1

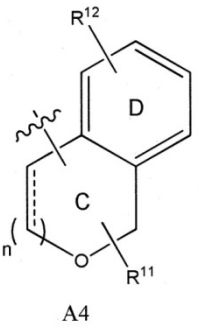


A2



A3

o



A4

X es heteroarilo (5 a 14 miembros) que contiene 1-3 heteroátomos;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8) y alquenilo de (C_2-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8) y alquenilo de (C_2-C_6) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de flúor, hidroxi y alcoxi de (C_1-

C_6);

R^{2a} y R^{2b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8) y fenilo; en donde el alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8) y fenilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_3), hidroxialquilo de (C_1-C_3) y flúor; o R^{2a} y R^{2b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8) o un heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) y el heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres R^8;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor; o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^{5a} y R^{5b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente

del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor; o R^{5a} y R^{5b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxi alquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6), y $-OR^9$; a condición de que R^6 y R^7 no puedan ser ambos hidroxi;

R^8, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6) y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi y flúor;

z es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

y es un número entero seleccionado de **1**,**2**, 3 ó 4;



es un enlace que se conecta a cualquier átomo de carbono del anillo B o el anillo C que sea químicamente permisible;

m es un número entero seleccionado de **1**,**2**, 3 ó 4;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1 ;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta cinco R^{10}, en donde cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5 y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); o dos sustituyentes R^{10} tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) terminal que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6) y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6),

alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo de (C_3-C_6), y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con hasta tres halógenos, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6) o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) cada una se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{12}, en donde R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo de (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); y

--------- es un enlace doble o simple.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde porque X se representa

por:

Xi) un heteroarilo de (5 a 6 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos;

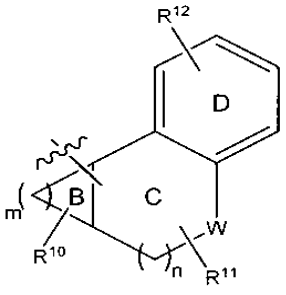
Xii) un heteroarilo de (6 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos; o

Xiii) un heteroarilo de (5 miembros) que contiene 1-2 heteroátomos.

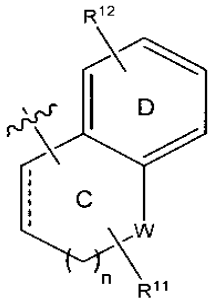
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es un heteroarilo de (5 miembros) seleccionado del grupo que consiste de triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, y oxazolilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es imidazolilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona de A1 o A3, como se representa en lo siguiente:



A1



A3

en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8) y alquenilo de (C_2-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y alquenilo de (C_2-C_6) se sustituyen

opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de flúor, hidroxi y alcoxi de (C_1-C_6);

R^{2a} y R^{2b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y fenilo; en donde el alquenilo de (C_2-C_6), alquinilo de (C_2-C_6), cicloalquilo de (C_3-C_8), y fenilo; se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxilo, alquilo de (C1-C3), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C1-C3), y flúor; o R^{2a} y R^{2b} junto con los átomo de carbonos a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8) o un heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) y el heterocicloalquilo de (4 a 10 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres R^8;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor; o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6),

alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^{5a} y R^{5b}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), y alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), o alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor; o R^{5a} y R^{5b} junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_8), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_8) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, flúor, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6) y haloalquilo de (C_1-C_6), y $-OR^9$; a condición que R^6 y R^7 no puedan ser ambos hidroxi;

R^8, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste de ciano, halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), y haloalquilo de (C_1-C_6);

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6); en donde el alquilo de (C_1-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de ciano, hidroxi, y flúor;

z es un número entero de 1;

y es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

 es un enlace que se conecta a cualquier átomo de carbono del anillo B o el anillo C que sea químicamente permisible;

m es 1;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta cinco R^{10}, en donde R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), $-SF_5$ y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con hasta tres halógenos, hidroxilo, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{10} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{11} de manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6),

alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo de (C_3-C_6), y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionado de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), o hidroxialquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) cada una se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta cuatro R^{12}, en donde R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6)alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), alquiltio de (C_1-C_6), -SF_5, cicloalquilo de (C_3-C_6) y heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, alquilo de (C_1-C_6), hidroxialquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6) alquilo de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), y haloalcoxi de (C_1-C_6); y

es un enlace simple o doble.

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^2, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1;

 es un enlace que se conecta a cualquier átomo de carbono del anillo B o el anillo C que sea químicamente permisible;

m es 1;

n es un número entero seleccionado de 0 ó 1;

W es carbono u oxígeno;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{10}, en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde R^{11} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) cada una se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde R_{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el

cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6);

y ---------- es un enlace simple o doble.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; y

R^{2a}, R^2, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente

i) hidrógeno; o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo.

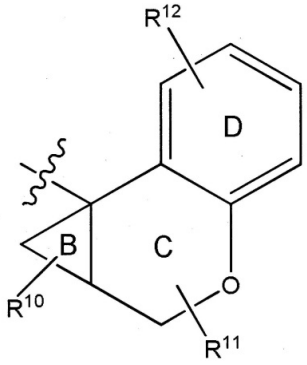
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es metilo; y R^{2a}, R^2, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es metilo; R^{2a}, R^{2b}, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno; y uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno y el otro es metilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es metilo; uno de R^{2a} y R^{2b} es hidrógeno y el otro es metilo; R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno.

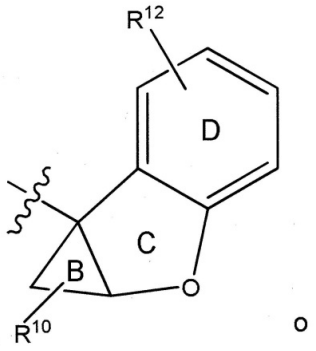
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, W es un átomo de oxígeno, n es un número entero seleccionado de 0 ó 1, y ---------- presenta un doble enlace, de tal

manera que A se representa por una Fórmula seleccionada del grupo que consiste de A1a, A1b, y A3a:



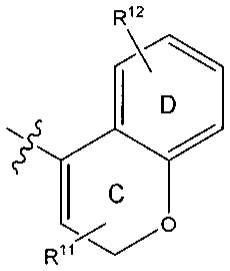
A1a

,



A1b

o



A3a

en donde:

X es un heteroarilo de (5 miembros) seleccionado de triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, o oxazolilo;

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1;

el anillo B se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{10}, en donde R^{10} se selecciona independientemente de halógeno o alquilo de (C_1-C_6);

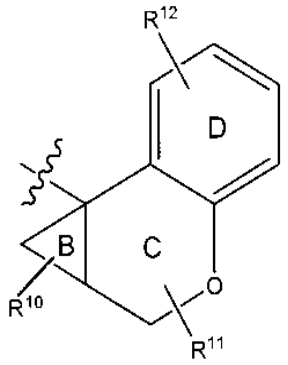
el anillo C se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{11} de tal manera que la sustitución se presenta en cualquier átomo de carbono que sea químicamente permisible, y en donde R^{11} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o a heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) y las porciones de heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) cada una se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); y

el anillo D se sustituye opcionalmente con hasta tres R^{12}, en donde R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), o haloalquilo de (C_1-C_6).

12 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es un heteroarilo de (5 miembros), en donde el heteroarilo es imidazolilo; y R^1 es un alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo es metilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, W es un átomo de oxígeno, y n es 1, de tal manera que A se representa por Fórmula A1a:



A1a

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno;

z y y son cada uno 1; y

el anillo B se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{10}, en donde R^{10} se selecciona de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); anillo C se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{11}, en donde R^{11} se selecciona de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros); y el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6) opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo o trifluorometilo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^{10} es:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro, o

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

cada R^{11} es:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclobutilo; o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) en donde el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R^{12} es:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6)es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

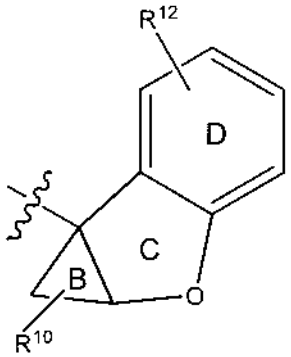
iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi;

vi) $-SF_5$; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de metilo y trifluorometilo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, W es un átomo de oxígeno, y n es 1, de tal manera que A se representa por la Fórmula A1b:



A1b

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

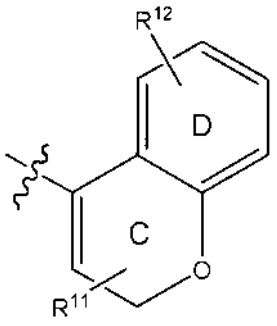
R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1; y

el anillo B se sustituye opcionalmente con uno a dos R^{10}, en donde R^{10} se selecciona de halógeno o alquilo de (C_1-C_6); y el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6), haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), $-SF_5$, y cicloalquilo de (C_3-C_6) opcionalmente

sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de metilo o trifluorometilo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1, W es un átomo de oxígeno, n es 1, y representa doble enlace, de tal manera que A se representa por la Fórmula A3a:



A3a

en donde:

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

R^1 es alquilo de (C_1-C_6);

R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6);

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno;

z e y son cada uno 1; y

el anillo C se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{11}, en donde R^{11} se selecciona de alquilo de (C_1-C_6) o haloalquilo de (C_1-C_6); o dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un cicloalquilo de (C_3-C_6) o un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros); el anillo D se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{12}, en donde R^{12} se selecciona de halógeno, alquilo de (C_1-C_6), alcoxi de (C_1-C_6),

haloalquilo de (C_1-C_6), haloalcoxi de (C_1-C_6), -SF_5, y cicloalquilo de (C_3-C_6).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada R^{11} se selecciona de:

i) alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo; o

ii) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo; o

dos R^{11} tomados junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman:

i) un cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de (C_3-C_6) es ciclobutilo; o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) en donde el heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) es un oxetanilo, y

cada R^{12} se selecciona de:

i) halógeno seleccionado de flúor o cloro;

ii), alquilo de (C_1-C_6), en donde el alquilo de (C_1-C_6) es metilo;

iii) alcoxi de (C_1-C_6), en donde el alcoxi de (C_1-C_6) es metoxi;

iv) haloalquilo de (C_1-C_6), en donde el haloalquilo de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometilo, trifluorometilo, o trifluoroetilo;

v) haloalcoxi de (C_1-C_6), en donde el haloalcoxi de (C_1-C_6) se selecciona de fluorometoxi, fluoroetoxi, o difluoroetoxi;

vi)-SF_5; o

vii) cicloalquilo de (C_3-C_6), en donde el cicloalquilo de

(C_3-C_6) es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de metilo y trifluorometilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

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

2-{[2,2-Dimetil-6-(trifluorometilo) -2*H*-cromeno-4-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{[(1aS,7bS)-2,2-Dimetil-6-(trifluorometilo)-1 a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{(1S)-1-[2,2-dimetil-6-(trifluorometilo) -2*H*-cromeno-4-il]etil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{[2,2-dimetil-6-(trifluorometoxi) -2*H*-cromeno-4-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{[(1aS,7bS)-6-(1,1-difluoroetoxi)-1 a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metil}-7-(4-metil-1 *H*-imidazol-1-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona;

2-{[(1aS,7bS)-4-cloro-6-(trifluorometilo)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1*H*)-il]metil}-7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-

il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-diona;

7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1aR,7bR)-6-[1-(trifluorometilo)ciclopropil]-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona; y

7-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-{[(1aS,7bS)-6-(trifluorometoxi)-1a,2-dihidrociclopropa[c]cromeno-7b(1H)-il]metil}-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirazin-1,6-diona.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos de neurodegeneración y psiquiátricos, que incluyen enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Niemann-Pick de tipo C.

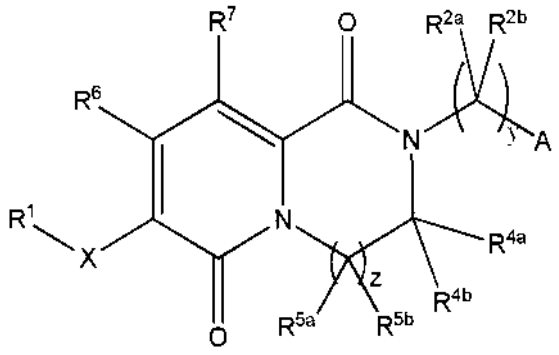
20. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Niemann-Pick tipo C en un paciente, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad de con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un método para reducir la producción de beta-amiloide en un paciente que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se describen, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula I



Formula I

en X, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, y y z son como se define en la especificación. Las composiciones farmacéuticas correspondientes, métodos de tratamiento, métodos de síntesis, e intermediarios también se describen.