

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 978 959**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 495/20 (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010 E 17160203 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3252057**

(54) Título: **Compuestos multicíclicos y métodos de uso de estos**

(30) Prioridad:

04.12.2009 US 266880 P

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

23.09.2024

(73) Titular/es:

**SUMITOMO PHARMA AMERICA, INC. (50.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, Massachusetts 01752, US y
PGI DRUG DISCOVERY LLC (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**SHAO, LIMING;
CAMPBELL, JOHN, EMERSON;
HEWITT, MICHAEL, CHARLES;
CAMPBELL, UNA y
HANANIA, TALEEN, G.**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 978 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos multicíclicos y métodos de uso de estos

5 I. Campo

En la presente invención se proporciona un compuesto multicíclico útil para tratar diversos trastornos neurológicos, que incluyen, pero no se limitan a, psicosis y esquizofrenia, las composiciones comprenden el compuesto, y el compuesto de la invención para su uso en métodos para tratar dichos trastornos.

10

II. Antecedentes

15

Los trastornos del sistema nervioso central afectan a un amplio rango de la población con diferente gravedad. Generalmente, la característica principal de esta clase de trastornos incluye el deterioro significativo de la cognición o descripción lo que representa un marcado deterioro de un nivel previo de funcionamiento.

20

La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que suele aparecer por primera vez en la edad adulta temprana y se marca por características tales como, síntomas psicóticos, progresión y desarrollo fáscicos, y/o deterioro en el comportamiento social y la capacidad profesional. Los síntomas psicóticos 25 característicos son trastornos del contenido del pensamiento (por ejemplo, contenidos múltiples, fragmentarios, incoherentes, implausibles o simplemente delirantes, o ideas de persecución) y de mentalidad (por ejemplo, pérdida de la asociación, vuelo de la imaginación, incoherencia hasta la incomprensibilidad), así como trastornos de la perceptibilidad (por ejemplo, alucinaciones), emociones (por ejemplo, emociones superficiales o inadecuadas), autopercepciones, intenciones, impulsos y/o relaciones interhumanas, y trastornos psicomotrices (por ejemplo, catatonia). Se asocian, además, otros síntomas con este trastorno. Ver, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

25

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoico se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastornos del pensamiento, comportamiento desorganizado, y aplanamiento afectivo. El tipo desorganizado, al que se denomina, además, "esquizofrenia hebefrénica", en el cual el trastorno del pensamiento y el afecto plano están presentes juntos. El tipo catacónico, en el que son evidentes los trastornos psicomotrices prominentes, y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa. El tipo indiferenciado en el cual los síntomas psicóticos están presentes pero los criterios para los tipos paranoicos, 30 desorganizados, o catatónicos no se cumplen. Los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan normalmente en tres amplias categorías, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos, que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre de falta de experiencias normales, tales como la anhedonia y la falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en 35 los esquizofrénicos, tales como la falta de atención sostenida y los déficits en la toma de decisiones. Los antipsicóticos actuales pueden ser exitosos para tratar los síntomas positivos pero les va menos bien en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos.

40

El deterioro cognitivo incluye una disminución de las funciones cognitivas o de los dominios cognitivos, por ejemplo, de la descripción de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje verbal y descripción, aprendizaje visual y descripción, razonamiento y resolución de problemas (por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social). En particular, el deterioro cognitivo puede indicar deficiencias en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad para comprender, concentración pobre, incapacidad para resolver problemas, descripción pobre, dificultades para expresar pensamientos y/o 45 dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y comportamientos, o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes.

45

La agitación es un trastorno de conducta bien reconocido con una variedad de síntomas, los que incluyen hostilidad, excitación extrema, control de impulso pobre, tensión y/o falta de cooperación. La agitación es común en los ancianos y a menudo se asocia con demencia tales como las causadas por la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y enfermedad de Huntington, y por enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, tales como accidente cerebrovascular o demencia multiinfarto, que es causada por múltiples accidentes cerebrovasculares en el cerebro. Un estimado del cinco por ciento de las personas de 65 años de edad y más y hasta el 20 por ciento de las mayores de 80 años resultan afectadas por la demencia; de estos enfermos, casi la mitad exhiben alteraciones de la conducta, tales como agitación, distracción, y estallidos violentos. Los comportamientos agitados pueden manifestarse, además, en ancianos cognitivamente intactos y en aquellos con trastornos psiquiátricos distintos a la demencia.

50

55

La demencia se caracteriza por varias alteraciones cognitivas lo que incluye un déficit significativo de descripción y puede ser independiente, o ser una característica distintiva subyacente de una variedad de enfermedades, lo que incluye pero no se limita a, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de tratamientos eficaces para diversos trastornos neurológicos, incluidos, pero no limitados a, psicosis y esquizofrenia.

5 El documento núm. WO 2008/155132 describe una cierta familia de derivados de tieno-pirazol como inhibidores del receptor sigma para el tratamiento de la psicosis.

10 El documento núm. EP 1 829 869 describe ciertos compuestos que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma (σ), y más particularmente a algunos derivados 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno para el tratamiento de la psicosis.

15 Dobson y otros, J. of Heterocyclic Chem., Vol. 12, núm. 3, (1975), 591-594 describe la preparación de una serie de isocromanos 1-sustituidos.

15 Torrado y otros, Bioorgan. Med. Chem., Vol. 12, núm. 20, (2004), 5277-5295 describe la preparación de una serie de compuestos que combinan estructuras de naftilpiperazina y tienopirano y las evaluaciones de estos compuestos para la inhibición de la recaptación de 5-HT con actividad antagonista del 5-HT_{1D}.

20 El documento núm. US 4,036,842 describe un proceso aplicable a la preparación de ciertos heterociclos policíclicos que tienen un anillo de pirano y su uso para preparar derivados que tienen actividades antiinflamatorias, antibacterianas o antifúngicas.

25 El documento núm. US 2005/187281 describe ciertos compuestos de ciclohexano espirocíclicos, métodos para su producción, composiciones farmacéuticas de estos y su uso para tratar el dolor agudo, neuropático o crónico.

El documento núm. WO 01/19831 describe ciertos moduladores de las PTPasas y su uso para tratar la diabetes de tipo I y II, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad y otras enfermedades.

30 El documento núm. EP 1 634 873 describe una familia de derivados de pirazol que son inhibidores del receptor sigma y su uso para tratar la psicosis y el dolor.

El documento núm. EP 1 982 714 describe ciertas pirano-pirazol-aminas que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma, su preparación y uso para tratar la psicosis.

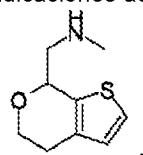
35 El documento núm. EP 1 982 987 describe ciertos espiro-pirano-pirazoles que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma, su preparación y uso para tratar la psicosis.

40 El documento núm. WO 03/006455 describe ciertos compuestos que tienen actividad de receptor de serotonina, su preparación y uso como productos farmacéuticos.

Los documentos núms. WO 2011/060035 y WO 2011/060217 describen ciertos compuestos de espiropiperidina como antagonistas del receptor ORL-1 útiles para tratar la depresión, obesidad y migraña.

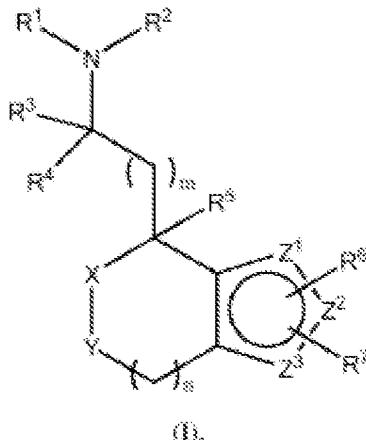
45 III. Resumen

La presente invención se establece en las reivindicaciones adjuntas y proporciona un compuesto de fórmula:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se divulgan en el presente documento únicamente para información de antecedentes compuestos de fórmula (I), o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.



(B)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z¹, Z², Z³, m, y n se definen en la presente descripción en otra parte. Los compuestos son útiles para tratar diversos trastornos, tales como trastornos neurológicos los que incluyen, pero no se limitan a, psicosis y esquizofrenia.

5

En la presente descripción se proporcionan, además, composiciones y formas de dosificación, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones y formas de dosificación proporcionadas en la presente descripción pueden 10 comprender, además, uno o más ingredientes activos adicionales.

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o controlar diversos trastornos neurológicos, los que incluyen los del sistema nervioso central (SNC) usando el compuesto y las composiciones proporcionadas en el presente documento. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes 15 de la descripción deben interpretarse como referencias al compuesto, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En una realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar o controlar uno o más síntomas de un trastorno neurológico proporcionado en la presente descripción. Tales trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, trastorno del espectro 20 de la esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno delirante, psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, psicosis inducida por fármacos (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetaminas), trastorno psicoafectivo, agresión, 25 delirio, psicosis de Parkinson, psicosis excitante, síndrome de Tourette, psicosis orgánica o NOS, ataque, agitación, trastorno de estrés postraumático, trastorno de conducta, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, 30 trastorno del estado de ánimo, ansiedad, trastornos afectivos (por ejemplo, depresión, por ejemplo, trastorno depresivo mayor y distimia; trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno depresivo bipolar; trastorno maníaco; trastorno afectivo estacional trastorno); y trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD)), trastorno obsesivo-compulsivo, vértigo, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático y dolor inflamatorio), fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, trastorno 35 del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efecto secundario somnoliento de medicamentos, insomnio, abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, cocaína), adicción, trastorno alimentario, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhan, enfermedad de Wilson, autismo, corea de Huntington y disforia premenstrual.

En una realización, en la presente descripción se proporciona un método para tratar, prevenir y/o controlar la psicosis o esquizofrenia. En una realización, en la presente descripción se proporciona un método para tratar o controlar uno o más síntomas de la psicosis o esquizofrenia. En una realización, en la presente descripción se proporciona un método para tratar, prevenir y/o controlar la psicosis o esquizofrenia en un sujeto, tal como un mamífero, tales como, por ejemplo, un humano, roedor (tales como, por ejemplo, ratones y ratas), gato, perro, primate no humano, entre otros. En una realización, el método comprende poner en contacto un compuesto que se proporciona en la presente descripción con uno o más receptores del sistema nervioso central. En una realización, el método comprende poner en contacto una célula con un compuesto que se proporciona en la presente descripción. En una realización ilustrativa, la célula es una célula cerebral, tal como, por ejemplo, una célula neuronal o una célula glial.

IV. Descripción detallada

50

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por un experto en la materia. En determinadas realizaciones, las abreviaturas son como se definen en J. Org. Chem. 2007, 72, 23A.

A. Definiciones

5

Como se usa en las especificaciones y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "uno, una" y los artículos definidos "el" o "la" incluyen los referentes tanto plurales como singulares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

10

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado, en donde el alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El alquilo puede ser un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal que tenga de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 1 a 15 (C₁₋₁₅), de 1 a 12 (C₁₋₁₂), de 1 a 10 (C₁₋₁₀), o de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono.

15

Tal como se usan en la presente descripción, los grupos alquilo C₁₋₆ lineales y C₃₋₆ ramificados se denominan, además, "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (lo que incluye todas las formas isoméricas, por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (lo que incluye todas las formas isoméricas, por ejemplo, n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (lo que incluye todas las formas isoméricas), y hexilo (lo que incluye todas las formas isoméricas). Por ejemplo, el alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado saturado de 3 a 6 átomos de carbono. El alquilo se sustituye opcionalmente como se describe en la presente descripción en otra parte.

20

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, o uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "alquenilo" abarca, además, radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o, alternativamente, configuraciones "E" y "Z", como se aprecia por los expertos en la materia. Por ejemplo, el alquenilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. El alquenilo puede ser un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El alquenilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

25

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, o uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El alquinilo puede ser un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Por ejemplo, el alquinilo C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. El alquinilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

30

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos o radical hidrocarbonado con o sin puentes total o parcialmente saturados cíclicos, que puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El cicloalquilo puede tener de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

35

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término cicloalquilo se refiere a un sistema de anillos o radical hidrocarbonado con o sin puentes total o parcialmente saturados cíclicos, que puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. El cicloalquilo puede tener de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

40

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico, o de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de estos, que consiste del número de átomos de carbono indicado y de uno o más, de uno a tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El(los) heteroátomo(s) O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo (por ejemplo, en una posición interior o terminal), lo que incluye la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-

45

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico, o de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de estos, que consiste del número de átomos de carbono indicado y de uno o más, de uno a tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El(los) heteroátomo(s) O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo (por ejemplo, en una posición interior o terminal), lo que incluye la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-

50

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico, o de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de estos, que consiste del número de átomos de carbono indicado y de uno o más, de uno a tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El(los) heteroátomo(s) O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo (por ejemplo, en una posición interior o terminal), lo que incluye la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-

CH2-S(O)2-CH3, -CH=CH-O-CH3, -Si(CH3)3, -CH2-CH=N-OCH3, y -CH=CH-N(CH3)-CH3. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH2-NH-O-CH3 y -CH2-O-Si(CH3)3. El heteroalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

5 Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico, o de cadena lineal o ramificada estable, o a combinaciones de estos, que consiste del número de átomos de carbono indicado y de uno o más, o uno a tres, átomos de O. Ejemplos de alcoxilos incluyen, pero no se limitan a, -O-CH3, -O-CF3, -O-CH2-CH3, -O-CH2-CH2-CH3, -O-CH-(CH3)2, y -O-CH2-CH2-O-CH3. El alcoxilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte.

10 Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aminoalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico, o de cadena lineal o ramificada estable, o a combinaciones de estas, que consiste del número indicado de átomos de carbono y de uno o más, de uno a tres, átomos de N. Ejemplos de aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -NH-CH3, -N(CH3)2, -NH-CH2-CH3, -N(CH3)-CH2-CH3, -NH-CH-(CH3)2, -CH2-CH2-NH-CH3, y -CH2-CH2-N(CH3)2. El aminoalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en la presente descripción en otra parte. El aminoalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

20 Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos o radical monocíclico o multicíclico que se sustituye opcionalmente que contiene al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20, de 6 a 15, o de 6 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. En ciertas realizaciones, el arilo se refiere, además, a anillos de carbono bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, en donde uno de los anillos es aromático y el otro o los otros anillos pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede ser un sistema de anillos bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos es aromático y uno o más de los anillos está saturado o parcialmente insaturado que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S y N. El arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción en otra parte.

35 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arylalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. Un ejemplo de aralquilo incluye, pero no se limita a, bencilo. Ambos alquilo y arilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción en otra parte.

40 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con cicloalquilo. Tanto el alquilo como el cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción en otra parte.

45 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos o radical monocíclico o multicíclico sustituido opcionalmente que contiene al menos un anillo aromático que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S y N. En una realización, cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo se refiere, además, a anillos bicíclicos, tricíclicos, o tetracíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S, y N o los otros anillos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos y puede ser carbocíclico o contener uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S, y N. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. El heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción en otra parte.

65 Como se usa en esta descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o

"heterociclico" se refiere a un sistema de anillos o radical monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo no aromático que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S, y N, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. El grupo heterociclico o heterocicloalquilo puede tener de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. El heterociclico o heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillos fusionado o puenteado, y en el que los átomos de nitrógeno o de azufre pueden oxidarse opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente, los átomos de carbono del anillo pueden sustituirse opcionalmente con oxo, y algunos anillos pueden ser parcial o totalmente saturados, o aromáticos. El heterocicloalquilo o heterociclico puede unirse a la estructura principal en un heteroátomo o en un átomo de carbono lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotripiranilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditanilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo, y 1,3,5-tritianilo. Cuando el anillo heterociclico o heterocicloalquilo contiene uno o más O, el heterociclico o heterocicloalquilo puede denominarse, además, "cicloalcoxilo". El heterociclico o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción en otra parte.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hidrógeno" engloba a un protón (^1H), deuterio (^2H), tritio (^3H) y/o mezclas de estos. En un compuesto descrito en la presente descripción, una o más posiciones ocupadas por un hidrógeno pueden enriquecerse con deuterio y/o tritio. Tales análogos enriquecidos isotópicamente pueden prepararse a partir de material de partida isotópicamente marcado adecuado obtenido a partir de una fuente comercial o preparados mediante el uso de procedimientos de la literatura conocida.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" pretende significar que un grupo, tal como un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, o heterociclico, puede sustituirse con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre, por ejemplo, (a) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, o uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q¹; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^bR^c y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada R^a, R^b, R^c, y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, o uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q¹; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que se unen forman heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más, o uno, dos, tres, o cuatro, sustituyentes Q¹. Como se usa en la presente descripción, todos los grupos que pueden sustituirse se "sustituyen opcionalmente", a menos que se especifique lo contrario.

Cada Q¹ puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en (a) ciano, halo, y nitro; y (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclico; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^b)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g, en donde cada R^e, R^f, R^g, y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclico; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que se unen forman un heteroarilo o heterociclico.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, lo que incluye ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, lo que incluye pero no se limita a, ácidos acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, citrónico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, mállico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico,

salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y *p*-toluenosulfónico.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la presente descripción o a una sal de este, que incluye, además, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente/diastereoméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/diastereoméricamente/estereoméricamente enriquecidos que se proporcionan en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción y a menos que se especifique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto e menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto e menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, el término "enriquecido estereoméricamente" significa una composición que comprende más de aproximadamente el 55 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 60 % en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 70 % en peso, o más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma similar, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición enriquecida estereoméricamente de un compuesto que tiene un centro quiral.

En ciertas realizaciones, tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, "ópticamente activos" y "enantioméricamente activos" se refieren a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico o exceso diastereomérico de no menos de aproximadamente el 50 %, de no menos de aproximadamente el 70 %, de no menos de aproximadamente el 80 %, de no menos de aproximadamente el 90 %, de no menos de aproximadamente el 91 %, de no menos de aproximadamente el 92 %, de no menos de aproximadamente el 93 %, de no menos de aproximadamente el 94 %, de no menos de aproximadamente el 95 %, de no menos de aproximadamente el 96 %, de no menos de aproximadamente el 97 %, de no menos de aproximadamente el 98 %, de no menos de aproximadamente el 99 %, de no menos de aproximadamente el 99.5 %, o de no menos de aproximadamente el 99.8 %. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente 95 % o más del enantiómero o diastereómero deseado y aproximadamente 5 % o menos del enantiómero o diastereómero menos preferido en base al peso total del racemato en cuestión.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los (+) y (-) se usan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada se gira por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levógiro, es decir, el compuesto hace girar el plano de luz polarizada hacia la izquierda o contrario a las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrógiro, es decir, el compuesto hace girar el plano de la luz polarizada hacia la derecha o en el sentido de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular según se determina por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro del 50 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.1 %, o 0.05 % de un valor o intervalo dado.

- Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo, farmacéuticamente aceptable, tal como un material encapsulante, diluyente, solvente, o relleno líquido o sólido. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable. Ver, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta Edición, Rowe y otros, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ra Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2da Edición, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.
- Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad. Como se usa en la presente descripción, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente descripción.
- Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "fármaco" y "agente terapéutico" se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica de este, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir, controlar, o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad.
- Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "trata" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En una realización, tales síntomas son aquellos que se conocen por un experto en la materia que se asocian con la enfermedad o trastorno que se trate. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.
- Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se indique lo contrario, los términos "prevenir", "previene" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En una realización, tales síntomas son aquellos que se conocen por un experto en la materia que se asocian con la enfermedad o trastorno a prevenir. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de sufrir la enfermedad o trastornos que se proporcionan en la presente descripción. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico".
- Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, los términos "control", "manejo" y "gestión" se refieren a prevenir o retardar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En una realización, tales síntomas son aquellos que se conocen por un experto en la materia que se asocian con la enfermedad o trastorno que se controle. A menudo, los efectos beneficiosos para un sujeto que se derivan de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "control" abarca el tratamiento de un paciente que sufrió la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.
- Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas

o causas de la enfermedad o trastorno, o mejore la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporcione un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o mejore la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sujeto" se define en la presente descripción para incluir animales tales como mamíferos, lo que incluye, pero no se limita a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y lo similar. En realizaciones específicas, el sujeto es un humano.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "trastorno neurológico" se refiere a cualquier afección del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. El término trastorno neurológico incluye, pero no se limita a, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia y ansiedades, tales como trastorno de ansiedad general), y trastornos afectivos (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastornos maníacos, y trastorno de déficit de atención). Los trastornos neurológicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, MLS (ataxia cerebelosa), enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia multiinfarto, estado epiléptico, lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza), neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo, SIDA, encefalopatías), epilepsia, olvido benigno, lesión de la cabeza cerrada, trastornos del sueño, trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno afectivo estacional, demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés postraumático, y lo similar. "Trastorno neurológico" incluye, además, cualquier afección asociada con el trastorno. Por ejemplo, un método para tratar un trastorno neurodegenerativo incluye métodos para tratar la pérdida de memoria y/o la pérdida de conocimiento asociada con un trastorno neurodegenerativo. Un método ilustrativo incluiría, además, tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo. "Trastorno neurológico" incluye, además, cualquier enfermedad o afección que se implique, al menos en parte, en vías de señalización de monoaminas (por ejemplo, norepinefrina) (por ejemplo, enfermedad cardiovascular).

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "psicosis", "esquizofrenia", "trastorno obsesivo compulsivo", "abuso de sustancias", "ansiedad", "trastornos alimentarios", "migraine", y otros trastornos neurológicos o del SNC que se describen en la presente descripción en cualquier parte se usan en la presente descripción de una manera consistente con sus significados aceptados en la materia. Ver, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "ataque" se refiere a un trastorno neurológico y puede usarse indistintamente con "convulsión", aunque hay muchos tipos de ataques, algunos de las cuales presentan síntomas sutiles o leves en lugar de convulsiones. En una realización, el término "ataque" tal como se usa en la presente descripción se entiende que abarca el término "convulsión". En algunas realizaciones, los ataques pueden causarse por actividad eléctrica desorganizada y repentina en el cerebro. En algunas realizaciones, las convulsiones son una agitación rápida e incontrolable durante la cual los músculos se contraen y se relajan repetidamente. A menos que se especifique lo contrario, los términos "convulsión" y "ataque" se usan en la presente descripción de conformidad con los significados aceptados como se encuentran en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "trastorno afectivo" incluye depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, y trastorno maníaco, y lo similar.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "depresión" incluye todas las formas de depresión, las que incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor (MDD) o trastorno depresivo unipolar, distimia, trastorno afectivo estacional (SAD), y trastorno bipolar depresivo. "Trastorno depresivo mayor" se usa en la presente descripción indistintamente con "depresión unipolar", "trastorno depresivo unipolar", y "depresión mayor". La "depresión" puede incluir, además, cualquier afección comúnmente asociada con la depresión, tal como todas las formas de fatiga (por ejemplo, síndrome de fatiga crónica) y déficits cognitivos.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "trastorno bipolar" y "trastorno maníaco" se usan en la presente descripción de conformidad con los significados aceptados como se encuentran en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

A menos que se especifique lo contrario, los términos "trastorno de déficit de atención" (ADD), y "trastorno de déficit de atención con hiperactividad" (ADHD) o "trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), se usan en la presente descripción de conformidad con los significados aceptados como se encuentran en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ta Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable. A menos que se especifique lo contrario, el término "dolor", como se usa en la presente descripción, se refiere a todas las categorías de dolor, las que incluyen el dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta nerviosa, por ejemplo, dolor somático (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal de una vía sensitiva lesionada o alterada, a menudo sin entrada clara nociva); dolor que se categoriza temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; dolor que se categoriza en términos de su gravedad, por ejemplo, leve, moderado o severo; y dolor que es un síntoma o un resultado de un estado o síndrome de enfermedad, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor por SIDA, artropatía, migraña, neuralgia del trigémino, isquemia cardiaca, y dolor neuropático periférico diabético (Ver, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98 (Wilson y otros, eds., 12va ed. 1991); Williams y otros, J. of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999)). Se entiende por "dolor", además, el dolor de etiología mixta, dolor de mecanismo doble, alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia, e hiperalgesia. En una realización, el término "dolor" incluye el dolor resultante de una disfunción del sistema nervioso: estados de dolor orgánicos que comparten rasgos clínicos de dolor neuropático y posibles mecanismos fisiopatológicos comunes, pero no se inician por una lesión identificable en ninguna parte del sistema nervioso.

A menos que se especifique lo contrario, el término "dolor somático", tal como se usa en la presente descripción, se refiere a una respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo tal como una lesión o enfermedad, por ejemplo, trauma, quemadura, infección, inflamación, o proceso de enfermedad tal como cáncer, e incluye dolor cutáneo (por ejemplo, derivado de la piel, músculo o articulación) y dolor visceral (por ejemplo, derivado de los órganos).

A menos que se especifique lo contrario, el término "dolor neuropático", tal como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo heterogéneo de afecciones neurológicas que resultan de un daño al sistema nervioso. El término se refiere, además, al dolor resultante de lesiones o disfunciones de las vías sensoriales periféricas y/o centrales, y de las disfunciones del sistema nervioso, en donde el dolor ocurre o persiste a menudo sin una entrada nociva obvia. Esto incluye al dolor relacionado con neuropatías periféricas así como al dolor neuropático central. Los tipos más comunes de dolor neuropático periférico incluyen el de la neuropatía diabética (llamado, además, dolor neuropático periférico diabético, DN, DPN o DPNP), neuralgia posherpética (NPH), y neuralgia del trigémino (NGT). El dolor neuropático central, que incluye daño al cerebro o a la médula espinal, puede ocurrir después de un accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, y como resultado de la esclerosis múltiple, y se engloba adicionalmente por el término. Otros tipos de dolor que se pretenden

incluir en la definición de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, dolor neuropático por cáncer, dolor inducido por VIH/SIDA, dolor del miembro fantasma, y síndrome de dolor regional complejo. A menos que se especifique lo contrario, el término abarca, además, las características clínicas comunes del dolor neuropático las que incluyen, pero no se limitan a, pérdida sensorial, alodinia (estímulos no nocivos producen dolor), hiperalgesia e hiperpatía (percepción retrasada, suma, y dolor después de la sensación). El dolor es a menudo una combinación de tipos nociceptivos y neuropáticos, por ejemplo, dolor mecánico espinal y radiculopatía o mielopatía.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor agudo" se refiere a la respuesta fisiológica predicha, normal a un estímulo químico, térmico o mecánico nocivo que se asocia típicamente con procedimientos invasivos, trauma y enfermedad. Generalmente es limitado en el tiempo, y puede verse como una respuesta apropiada a un estímulo que amenaza y/o produce lesión tisular. El término se refiere, además, al dolor que se caracteriza por una corta duración o comienzo repentino.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor crónico" abarca el dolor que se produce en una amplia gama de trastornos, por ejemplo, trauma, malignidades y enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide. El dolor crónico puede durar más de seis meses. Además, la intensidad del dolor crónico puede ser desproporcionada con respecto a la intensidad del estímulo nocivo o del proceso subyacente. El término se refiere, además, al dolor asociado con un trastorno crónico, o al dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o a la cura de una lesión, y que a menudo es más intenso de lo que el proceso subyacente podría predecir. Puede estar sujeto a recurrencia frecuente.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor inflamatorio" es dolor en respuesta a una lesión tisular y al proceso inflamatorio resultante. El dolor inflamatorio es adaptativo ya que induce respuestas fisiológicas que promueven la curación. Sin embargo, la inflamación puede afectar, además, la función neuronal. Los mediadores inflamatorios, los que incluyen a la PGE2 inducida

- por la enzima COX2, bradicininas, y otras sustancias, se unen a los receptores de las neuronas transmisoras del dolor y alteran su función, al aumentar su excitabilidad y aumentar así la sensación de dolor. Mucho dolor crónico tiene un componente inflamatorio. El término se refiere, además, al dolor que se produce como un síntoma o un resultado de la inflamación o un trastorno del sistema inmunitario.
- 5 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor visceral" se refiere al dolor que se sitúa en un órgano interno.
- 10 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor de etiología mixta" se refiere al dolor que contiene tanto componentes inflamatorios como neuropáticos.
- Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor de mecanismo dual" se refiere al dolor que se amplifica y mantiene tanto por sensibilización periférica como central.
- 15 15 Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "causalgia" se refiere a un síndrome de quemazón sostenida, alodinia, e hiperpatía después de una lesión traumática del nervio, a menudo combinada con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores. Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor central" se refiere al dolor iniciado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso central.
- 20 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hiperestesia" se refiere a una sensibilidad aumentada a la estimulación, lo que excluye los sentidos especiales.
- 25 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hiperpatía" se refiere a un síndrome doloroso que se caracteriza por una reacción anormalmente dolorosa a un estímulo, especialmente a un estímulo repetitivo, así como por un umbral incrementado. Puede ocurrir con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia, o disestesia.
- 30 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "disestesia" se refiere a una sensación anormal desagradable, ya sea espontánea o evocada. En ciertas realizaciones, la disestesia incluye hiperalgesia y alodinia.
- 35 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hiperalgesia" se refiere a una respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso. Esta refleja el aumento del dolor en la estimulación supraumbral.
- Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alodinia" se refiere al dolor que se debe a un estímulo que normalmente no provoca dolor.
- 40 40 Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "dolor neuropático periférico diabético" (DPNP), llamado, además, neuropatía diabética, DN o neuropatía periférica diabética), se refiere al dolor crónico causado por una neuropatía asociada con la diabetes mellitus. La presentación clásica del DPNP es dolor u hormigueo en los pies que puede describirse no sólo como "ardor" o "punzadas" sino, además, como dolor severo. Menos comúnmente, los pacientes pueden describir el dolor como picazón, lagrimeo, o como un dolor de muelas. El dolor puede acompañarse de alodinia e hiperalgesia y ausencia de síntomas, como entumecimiento.
- 50 50 Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "neuralgia posherpética", que se denomina, además, "neuralgia posherpética" (PHN), se refiere a una afección dolorosa que afecta a las fibras nerviosas y a la piel. Sin limitarse por una teoría particular, es una complicación de herpes zoster, un segundo brote del virus varicela zoster (VZV), que inicialmente causa la varicela.
- Tal como se usa en la presente descripción descriptiva, ya no ser que se especifique otra cosa, el término dolor neuropático de cáncer se refiere al dolor neuropático periférico como resultado del cáncer y puede ser causado directamente por infiltración o compresión de un nervio por un tumor o indirectamente por tratamientos contra el cáncer tales como Radioterapia y quimioterapia (neuropatía inducida por quimioterapia).
- 60 60 Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión "neuropatía periférica por VIH/SIDA" o "neuropatía relacionada con VIH/SIDA" se refiere a la neuropatía periférica causada por el VIH/SIDA, tal como neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica (AIDP y CIDP, respectivamente), así como a la neuropatía periférica resultante como un efecto secundario de los fármacos que se usan para tratar el VIH/SIDA.
- 65 Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "dolor del miembro fantasma" se refiere a un dolor que parece venir de donde solía estar una extremidad amputada. El

dolor del miembro fantasma puede ocurrir, además, en miembros después de la parálisis (por ejemplo, después de una lesión de la médula espinal). El "dolor del miembro fantasma" es generalmente crónico en su naturaleza.

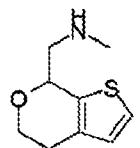
5 Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "neuralgia del trigémino" (TN) se refiere a un trastorno del quinto nervio craneal (trigémino) que provoca episodios de dolor intenso, apuñalamiento, similar a choques eléctricos en las áreas de la cara donde se distribuyen las ramas del nervio (labios, ojos, nariz, cuero cabelludo, frente, mandíbula superior, y mandíbula inferior). Se conoce, además, como la "enfermedad suicida".

10 Tal como se usa en la presente descripción, y a no ser que se especifique lo contrario, el término "síndrome de dolor regional complejo" (CRPS), que se conocía antes como "distrofia simpática refleja" (RSD), se refiere a una afección de dolor crónico cuyo síntoma clave es dolor continuo, intenso fuera de proporción en relación a la gravedad de la lesión, que empeora en lugar de mejorar con el tiempo. El término abarca el CRPS tipo 1, que incluye afecciones causadas por una lesión tisular que no sea del nervio periférico, y CRPS tipo 2, en las 15 que el síndrome se provoca por una lesión nerviosa importante, y a veces se denomina causalgia.

Tal como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique lo contrario, el término "fibromialgia" se refiere a una afección crónica que se caracteriza por dolor óseo, articular, o muscular difuso o específico, junto con fatiga y una gama de otros síntomas. Anteriormente, la fibromialgia se conocía por otros nombres 20 como fibrositis, síndrome de dolor muscular crónico, reumatismo psicogénico y mialgias por tensión.

B. Compuestos

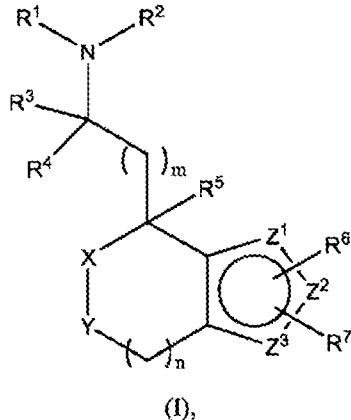
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga en el presente documento únicamente para información de antecedentes un compuesto de fórmula (I):



30 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de X y Y es O, y el otro es CH₂; o ambas X y Y son CH₂;

uno de Z¹, Z², y Z³ es S; y (i) dos de Z¹, Z², y Z³ son C; o (ii) uno de Z¹, Z², y Z³ es C y uno de Z¹, Z², y Z³ es N;

35 R¹ y R² son cada uno independientemente (i) hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (ii) -(CH₂)_pR⁸, en el que R⁸ es SO₂alquilo o SO₂arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (iii) R¹ y R² juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 R³ y R⁴ son cada uno independientemente (i) hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (ii) -(CH₂)_pR⁹, en el que R⁹ es CF₃, CN, nitro, amino, hidroxilo o cicloalcoxilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido; o (iii) R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclico opcionalmente sustituido; o (iv) R³ y R¹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico opcionalmente sustituido, y R⁴ es (i) o (ii); o (v) R³ y R⁴ se combinan entre sí para formar un doble enlace y junto con R¹ y/o R² y los átomos a los que están unidos forman un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, imidazolilo o tiazolilo);

5 R⁵ es (i) hidrógeno, alquilo, alcoxilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (ii) -(CH₂)_p-R¹⁰, en el que R¹⁰ es CF₃, CN, nitro, amino, hidroxilo o cicloalcoxilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (iii) R⁵ y R¹ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico opcionalmente sustituido;

10 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente (i) hidrógeno, halo, alquilo, alcoxilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (ii) -(CH₂)_p-R¹¹, en el que R¹¹ es CF₃, CN, nitro, amino, hidroxilo, cicloalcoxilo, heteroarilo o heterociclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o (iii) R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando uno de Z¹, Z² y Z³ sea N, R⁷ está ausente;

m es 0, 1 o 2;

20 n es 0, 1 o 2; y

cada aparición de p es independientemente 0, 1 o 2.

Debe tenerse en cuenta que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre químico dado esa estructura, debe dársele más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma o mezclas de estos. Cuando el compuesto que se proporciona en la presente descripción contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno de o una mezcla de isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir como un tautómero individual o una mezcla de tautómeros. Este puede tomar la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o el denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene, por ejemplo, un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo.

35 Los compuestos que se proporcionan en la presente descripción pueden ser enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros, tales como un enantiómero único o un diastereómero único, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros, por ejemplo, una mezcla racémica o enantioenriquecida de dos enantiómeros; o una mezcla de dos o más diastereómeros. En algunos casos, para compuestos que experimentan una epimerización *in vivo*, un experto en la materia 40 reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente a la administración del compuesto en su forma (S), y viceversa. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros o diastereoisómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales quirales, o la resolución de una mezcla estereomérica, por ejemplo, por cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales 45 diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguida de separación.

Cuando el compuesto proporcionado en la presente descripción contiene un resto ácido o básico, puede proporcionarse, además, como una sal farmacéuticamente aceptable (ver, Berge y otros, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl y Wermuth, Ed., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

55 Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adipíco, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido canfórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprífico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido D-glucónico, ácido glucurónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isoetónico; ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido mágico, ácido (-)-L-mágico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamónico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido piroglutámico, ácido piroglutámico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-

salicílico, ácido sebálico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

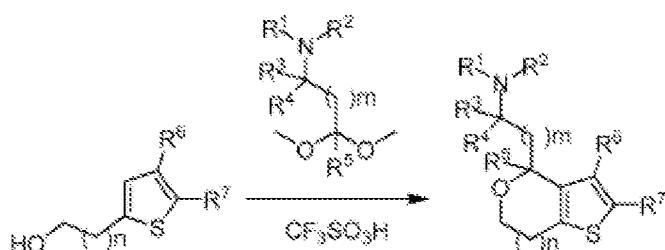
- 5 Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de zinc, hidróxido de sodio, o amoníaco; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias, y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, las que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.
- 10 15 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuesto" al que se hace referencia en la presente descripción, tal como por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V), o (VI) se pretende que abarque uno o más de los siguientes: una base libre del compuesto o una sal de este, un estereoisómero o una mezcla de dos o más estereoisómeros, una forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o una forma amorfa) o una mezcla de dos o más formas sólidas de estos, o un solvato (por ejemplo, un hidrato) de estos. En ciertas realizaciones, se pretende que el término "compuesto" al que se hace referencia en la presente descripción abarque una forma farmacéuticamente aceptable del compuesto, lo que incluye pero no se limita a, una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de dos o más estereoisómeros, una forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o una forma amorfa) o una mezcla de dos o más formas sólidas, un solvato (por ejemplo, un hidrato), o un cocrystal de este. El término "compuesto" al que se hace referencia en la presente descripción, tal como, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVa), (IVb), (IVc), (V), o (VI) se pretende que abarque un solvato (por ejemplo, un hidrato) de este.
- 20 25

C. Esquemas Sintéticos

- 30 Los esquemas siguientes proporcionan métodos de síntesis ilustrativos para la preparación de los compuestos proporcionados o descritos en la presente descripción. Uno de habilidades comunes en la materia comprenderá que pueden emplearse métodos similares para preparar los compuestos proporcionados en la presente descripción. En otras palabras, uno de habilidades comunes en la técnica reconocerá que pueden emplearse ajustes adecuados a reactivos, grupos protectores, condiciones de reacción, y secuencias de reacción para preparar una realización deseada. Las reacciones pueden escalarse hacia arriba o hacia abajo para adaptarse a la cantidad de material a preparar.

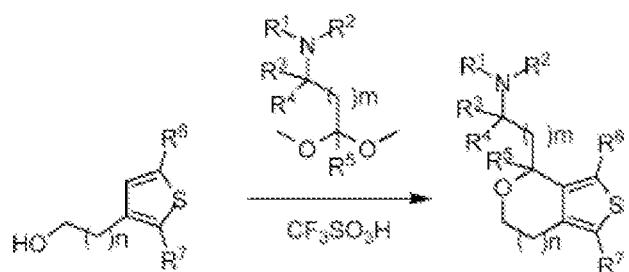
- 40 El compuesto de fórmula (I) puede prepararse al seguir los Esquemas 1-3, mediante el uso de materiales de partida adecuados conocidos en la materia y/o disponibles a partir de una fuente comercial. El material de partida hidroxialquistofeno de los Esquemas 1-3 se conoce o puede prepararse mediante el uso de métodos conocidos a partir de compuestos comercialmente disponibles. El material de partida dimetilacetal de aminoaldehído de los Esquemas 1-3 puede ser conocido o puede prepararse mediante el uso de métodos conocidos a partir de compuestos comercialmente disponibles. Se entiende que pueden usarse, además, otros acetales, tales como, por ejemplo, acetales de dietilo, como el material de partida de la reacción de los Esquemas 1-3. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente de éter, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. Pueden usarse otros ácidos en adición al ácido trifluorometilsulfónico para facilitar la reacción. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, o R⁷ pueden transformarse adicionalmente en grupos funcionales adecuados, como se describe para la fórmula (I), después de la etapa de formación del anillo de los Esquemas 1-3, mediante el uso de métodos conocidos en la materia. Ejemplos específicos y no limitantes de tales transformaciones se describen en los Procedimientos Generales en los Ejemplos.
- 45 50

Esquema 1

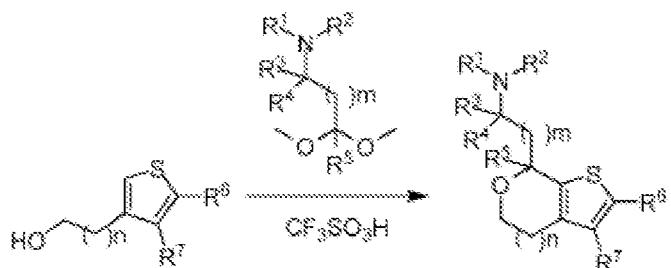


55

Esquema 2



Esquema 3



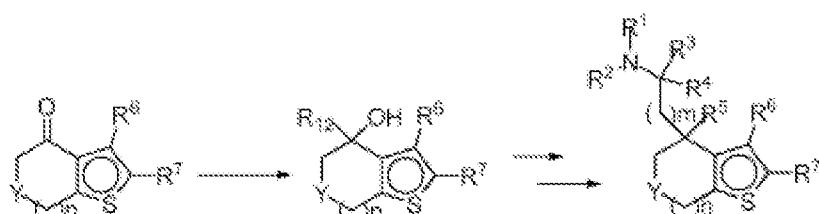
5

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse al seguir los Esquemas 4-6, mediante el uso de materiales nucleofílicos adecuados conocidos en la materia y/o disponibles a partir de una fuente comercial. R¹² puede ser ciano, o un alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclico adecuado, entre otros. El material de partida tiofeno cetona de los Esquemas 4-6 se conoce o puede prepararse mediante el uso de métodos conocidos a partir de compuestos disponibles comercialmente. El compuesto hidroxilo de los Esquemas 4-6 puede transformarse en un compuesto de fórmula (I) mediante el uso de métodos conocidos en la materia. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, o R⁷ pueden transformarse adicionalmente en grupos funcionales adecuados, como se describe para la fórmula (I) mediante el uso de métodos conocidos en la materia. Ejemplos específicos y no limitantes de tales transformaciones se describen en los Procedimientos Generales en los Ejemplos.

10

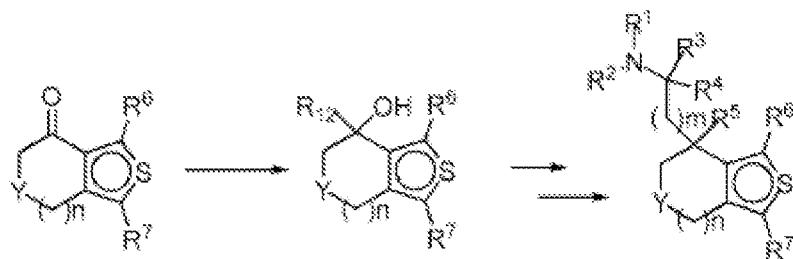
15

Esquema 4



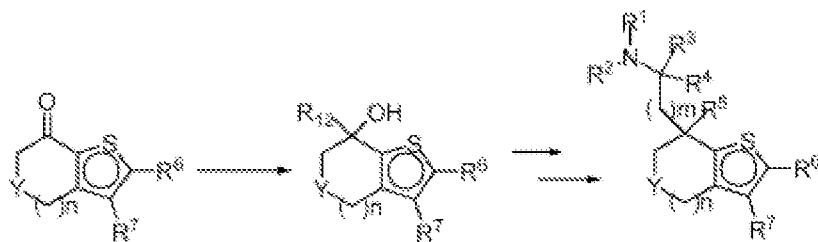
20

Esquema 5



Esquema 6

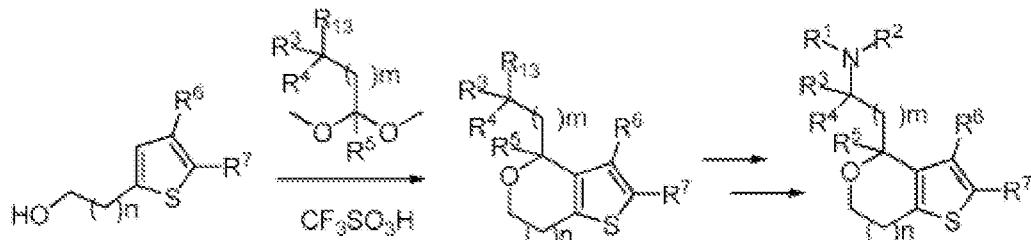
25



El compuesto de fórmula (I) puede prepararse al seguir los Esquemas 7-9, mediante el uso de materiales de partida adecuados conocidos en la materia y/o disponibles a partir de una fuente comercial. R₁₃ puede ser un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, tal como cloro, o R₁₃ puede ser un grupo, tal como hidroxilo, que puede transformarse en un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, tosilato, triflato, mesilato, o nosilato, o R₁₃ en sí mismo puede ser tal grupo saliente derivado de hidroxilo. El material de partida hidroxialquiltiopheno de los Esquemas 7-9 se puede conocer o puede prepararse mediante el uso de métodos conocidos a partir de compuestos comercialmente disponibles. El material de partida dimetil acetal de los Esquemas 7-9 se conoce o puede prepararse mediante el uso de métodos conocidos a partir de compuestos comercialmente disponibles. Se entiende que pueden usarse, además, otros acetales, tales como, por ejemplo, acetales de dietilo, como el material de partida de la reacción de los Esquemas 7-9. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente de éter, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. Pueden usarse otros ácidos en adición al ácido trifluorometilsulfónico para facilitar la reacción. R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, o R⁷ pueden transformarse 5 adicionally en grupos funcionales adecuados, como se describe para la fórmula (I) mediante el uso de métodos conocidos en la materia. Ejemplos específicos y no limitantes de tales transformaciones se describen 10 en los Procedimientos Generales en los Ejemplos.

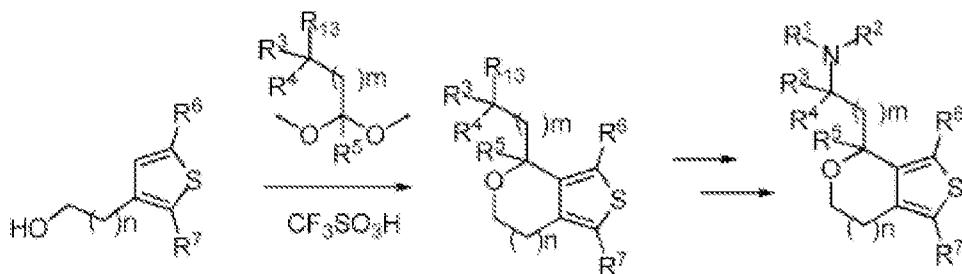
15

Esquema 7



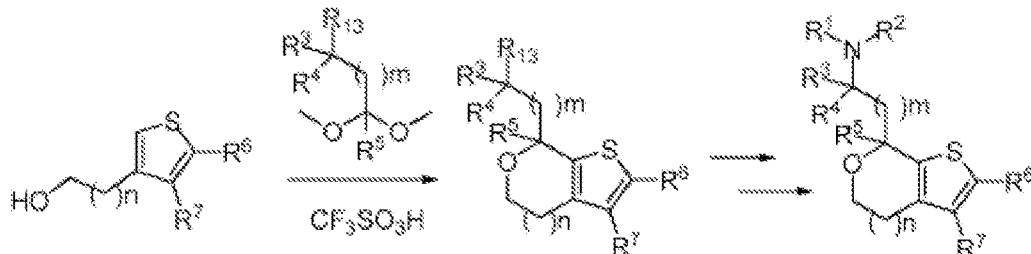
20

Esquema 8



25

Esquema 9



El compuesto de fórmula (I) se prepara como una mezcla de dos o más estereoisómeros o diastereoisómeros. Los estereoisómeros o diastereoisómeros pueden separarse mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la materia, lo que incluye pero no se limita a, cromatografía en columna quiral y resolución quiral para formar una sal con un contraión quiral adecuado. El compuesto de fórmula (I) puede prepararse después de una o más reacciones estereoselectivas. El compuesto de fórmula (I) puede prepararse como un estereoisómero sustancialmente puro.

5 D. Métodos de Tratamiento, Prevención y/o Gestión

10 1. Ensayos *in vivo*

En una realización, se proporciona en la presente descripción un método de administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este, en un modelo de la enfermedad que es conocido en la materia. En una realización, el modelo de la enfermedad es un modelo animal. En una realización, se proporciona en el presente documento un método de administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en un modelo animal que es predictivo de la eficacia en el tratamiento de ciertas enfermedades en humanos. El método comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en un sujeto. En una realización, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en un sujeto. En una realización, el método comprende el tratamiento de un sujeto de ensayo (por ejemplo, un ratón o una rata) con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En una realización, el método comprende el tratamiento de un sujeto de ensayo (por ejemplo, un ratón o una rata) con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, así como un compuesto de referencia, ya sea en grupos de animales separados (por ejemplo, administrar un compuesto de referencia en un grupo de control y administrar un compuesto proporcionado en la presente descripción en un grupo de ensayo) o en el mismo grupo de animales (por ejemplo, como terapia de combinación). En una realización, la actividad *in vivo* del compuesto proporcionado en la presente descripción es dependiente de la dosis.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente descripción son activos en modelos animales de psicosis tales como los de hiperlocomoción inducida por PCP y de Inhibición Prepulso (PPI). Estos dos modelos se utilizaron en el desarrollo de varios antipsicóticos, los que incluyen a la olanzapina (ZYPREXA) (Bakshi y Geyer, Psychopharmacology 1995, 122, 198-201) y la quetapina (SEROQUEL) (Swedlow y otros, J. Pharm. Exp. Ther., 1996, 279, 1290-99), y son predictivos de la eficacia en pacientes psicóticos humanos. En una realización, los compuestos que son activos en modelos *in vivo* de psicosis se optimizan adicionalmente para mejorar la potencia en los ensayos *in vivo* y las propiedades similares a fármacos tales como, por ejemplo, la solubilidad y lipofilicidad. Dado que la base molecular exacta de ciertas enfermedades como la esquizofrenia son poco conocidas, este enfoque permite el uso de modelos animales predictivos y bien validados para desarrollar compuestos con eficacia establecida sin centrarse en objetivos moleculares específicos que pueden o no traducirse en la eficacia humana en la clínica.

45 2. Tratamiento, Prevención y/o Gestión

En una realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, y/o controlar diversos trastornos, los que incluyen, pero no se limitan a, los trastornos neurológicos. En una realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, y/o controlar uno o más síntomas de un trastorno neurológico. En una realización, el método comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, humano) una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una composición o un compuesto proporcionado en la presente descripción o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente descripción son altamente penetrables en el cerebro en el sujeto. En ciertas realizaciones, la concentración eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción es inferior a 10 nM, inferior a 100 nM, inferior a 1 µM, inferior a 10 µM, inferior a 100 µM, o inferior a 1 mM. En una realización, la actividad de un compuesto puede evaluarse en varios modelos animales reconocidos en la técnica como se describe en la presente descripción en otro lugar o se conocen en la literatura.

60 En una realización, sin limitarse por una teoría particular, el tratamiento, la prevención y/o el control se realiza mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción que ha mostrado eficacia *in vivo* en un modelo animal predictivo de la actividad antipsicótica en seres humanos. El enfoque fenotípico para desarrollar antipsicóticos se usó en la psicofarmacología, con la clorpromazina antipsicótica desarrollada de esta manera. El enfoque fenotípico puede ofrecer, además, ventajas sobre los compuestos desarrollados por el enfoque tradicional de descubrimiento de fármacos basado en ensayos *in vitro*, porque los

compuestos desarrollados mediante el uso del enfoque fenotípico establecieron propiedades farmacéuticas y actividad *in vivo*, en lugar de actividad hacia un objetivo molecular dado, que puede ser menos predictivo y conducir a desgaste en etapas posteriores de, por ejemplo, el desarrollo clínico.

- 5 En una realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, y/o controlar un trastorno neurológico, lo que incluye a la esquizofrenia, trastorno del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno de personalidad, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno delirante, psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general, psicosis inducida por fármacos (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), delirio, psicosis de Parkinson, psicosis excitante, síndrome de Tourette, psicosis orgánica o NOS, ataque, agitación, trastorno de estrés postraumático, trastorno del comportamiento, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, trastorno del estado de ánimo, ansiedad, trastornos afectivos (por ejemplo, depresión, por ejemplo, trastorno depresivo mayor y distimia; trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno depresivo bipolar; trastorno maníaco; trastorno afectivo estacional y trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)), trastorno obsesivo-compulsivo, vértigo, epilepsia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático y dolor inflamatorio), fibromialgia, migraña, cognitivo; deterioro, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, trastorno del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efecto secundario somnoliento de medicamentos, insomnio, abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, cocaína), adicción, trastorno alimentario, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhane, enfermedad de Wilson, autismo, corea de Huntington y disforia premenstrual, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 30
 - 35
- En una realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, o gestionar un trastorno relacionado con psicosis, esquizofrenia, ADHD, trastorno del estado de ánimo o trastorno afectivo tal como depresión, Y ansiedad, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden mejorar los déficit de filtración de los ratones DBA/2 que se observan en la prueba de inhibición prepulso (PPI) y revertir la actividad hiperlocomotora inducida por metanfetamina. Sin limitarse a una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden: 1) revertir la actividad hiperlocomotora inducida por anfetamina; 2) ser útiles como agentes antipsicóticos y ahorradores dosificados; 3) mejorar la atención y modular la impulsividad; 4) mejorar los parámetros de aprendizaje en el ADHD; 5) mejorar la capacidad de aprendizaje y reducir la ansiedad en las pruebas de comportamiento; y/o 6) tener un efecto antidepresivo.

- 40
 - 45
 - 50
 - 55
- En otra realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, o controlar un trastorno relacionado con impedimentos cognitivos, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y similares, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden tener efectos procognitivos, tales como evitación pasiva, reconocimiento de objetos novedosos, reconocimiento social, y cambio de atención. Además, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden mejorar la memoria social, aumentar la adquisición de un entorno, y revertir los déficits inducidos por escopolamina. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden revertir los déficits inducidos por escopolamina en una prueba de memoria de evitación pasiva.

- 60
 - 65
- En otra realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, y/o controlar un trastorno asociado con somnolencia diurna excesiva, como narcolepsia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, trabajadores por turnos, desfase horario, alivio de los efectos secundarios de otros medicamentos y similares, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden tener efectos promotores del desvelo.

En otra realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir y/o controlar un trastorno del sueño, tal como insomnio, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden mejorar el desvelo y conducir a un patrón de sueño mejorado, y por lo tanto los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser útiles para tratar el insomnio.

- 65
- En otra realización, se proporciona en la presente descripción un método para tratar, prevenir, y/o controlar el abuso de sustancias, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos

proporcionados en la presente descripción pueden alterar la autoadministración de metanfetamina en ratas, y por lo tanto los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden mejorar el deseo de fármacos adictivos.

- 5 En otra realización, se proporciona en el presente documento un método de uso de los compuestos proporcionados en la presente descripción como estimulantes psicológicos, que pueden carecer de las desventajas de abuso generalmente asociadas con otras clases de psicoestimulantes. Sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aumentar los niveles de histamina, dopamina, norepinefrina y/o acetilcolina en el área cortical prefrontal, lo cual es consistente con sus efectos procognitivos y sus efectos promotores del desvelo observados en modelos animales. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aumentar la dopamina en la corteza frontal pero no en el cuerpo estriado. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden no inducir la sensibilización o actividad locomotora incrementada que se asocia con otro psicoestímulo.
- 10 15 En otra realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir y/o controlar un trastorno tal como convulsiones, epilepsia, vértigo, y dolor, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser protectores frente a los ataques inducidos por electricidad y pentileno-tetrazol (PTZ). Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aumentar el umbral de los ataques en seres humanos. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden disminuir la descarga eléctrica de las neuronas aferentes en una preparación del oído interno. Además, sin limitarse por una teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aumentar el umbral para el dolor neuropático, lo que se demuestra en modelos tales como el modelo de lesión por constricción crónica (ICC), el modelo inducido por herpesvirus, y el modelo de alodinia inducida por capsaicina. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente descripción se emplean por sus efectos analgésicos para tratar, prevenir y/o controlar trastornos que implican el dolor y la sensibilización que acompañan a muchos trastornos con dolor neuropático.
- 20 25 30 En otra realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar, prevenir y/o controlar un trastorno del movimiento, tal como enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas (RLS), y enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente descripción.
- 35 40 En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente descripción es activo en al menos un modelo, lo que puede usarse para medir la actividad del compuesto y estimar la eficacia en el tratamiento de un trastorno neurológico. Por ejemplo, cuando el modelo es para la psicosis (por ejemplo, Modelo de Hiperactividad por PCP o Modelo de Inhibición Prepulso de Sobresalto), un compuesto es activo cuando el compuesto reduce la hiperactividad inducida por PCP en ratones por una cantidad estadísticamente significativa en comparación con un vehículo, o cuando el compuesto revierte la interrupción de la inhibición prepulso (PPI) inducida por PCP en ratones.
- 45 En otras realizaciones, se proporciona en la presente descripción un método para obtener un efecto terapéutico como se describe en la presente descripción en otra parte. El método comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionado en la presente descripción. Los efectos terapéuticos particulares pueden medirse mediante el uso de cualquier sistema modelo conocido en la técnica y descrito en la presente descripción, tales como los que implican un modelo animal de una enfermedad.
- 50 55 60 En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es: depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor o distimia); trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo; fibromialgia; dolor (por ejemplo, dolor neuropático); trastorno relacionado con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplexia), incluidos aquellos trastornos del sueño producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; trastorno por déficit de atención (ADD); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); síndrome de piernas inquietas; esquizofrenia; ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico); trastorno obsesivo compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno afectivo estacional (SAD); disforia premenstrual; síntomas vasomotores posmenopáusicos (p. ej., sofocos, sudores nocturnos); enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica); trastorno maníaco; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; obesidad; y abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, adicción a cocaína, adicción a nicotina). En otra realización, los compuestos que se proporcionan en la presente descripción son útiles para tratar, prevenir, y/o controlar dos o más condiciones/trastornos, que son comórbidos, tales como psicosis y depresión.

Los trastornos neurológicos pueden incluir, además, trastornos de la función cerebral, los que incluyen sin limitarse a, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, síndrome amnésico/amnesia, epilepsia, trastornos de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastorno del

habla, síndrome de Lennox, autismo, y síndrome hipercinético.

El dolor neuropático incluye, sin limitarse a, neuralgia posherpética (o posculebrilla), distrofia/causalgia simpática refleja o trauma nervioso, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía derivada del consumo crónico de alcohol).

Otras enfermedades y afecciones ilustrativas que pueden tratarse, prevenirse y/o controlarse mediante el uso de los métodos, compuestos y/o composiciones proporcionados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: obesidad; migraña o dolor por migraña; y disfunción sexual, en hombres o mujeres, lo que incluye sin limitarse a disfunciones sexuales causadas por factores fisiológicos y/o psicológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el orgasmo, y disfunción psicosexual, lo que incluye sin limitarse a, inhibición del deseo sexual, inhibición de la excitación sexual, inhibición del orgasmo femenino, inhibición del orgasmo masculino, dispareunia funcional, vaginismo funcional, y disfunción psicosexual atípica.

En una realización, el trastorno neurológico es somnolencia diurna excesiva. En otra realización, el trastorno neurológico es un deterioro cognitivo. En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno del estado de ánimo. En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno afectivo. En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno del movimiento. En otra realización, el trastorno neurológico es la esquizofrenia.

En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno de atención. En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno de ansiedad. En otra realización, el trastorno neurológico es un ataque. En otra realización, el trastorno neurológico es psicosis. En otra realización, el trastorno neurológico es epilepsia. En otra realización, el trastorno neurológico es vértigo. En otra realización, el trastorno neurológico es dolor. En otra realización, el trastorno neurológico es dolor neuropático. En otra realización, el dolor neuropático es neuropatía diabética.

En una realización, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento tratan, previenen y/o controlan un trastorno neurológico del sistema nervioso central, sin causar adicción a dichos compuestos.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz de un ingrediente activo. Por ejemplo, pueden emplearse las vías oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, bucal, rectal, vaginal), parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías ilustrativas de administración incluyen la oral, transdérmica, y mucosal. Las formas de dosificación adecuadas para tales rutas incluyen, pero no se limitan a, parches transdérmicos, soluciones oftálmicas, pulverizadores, y aerosoles. Las composiciones transdérmicas pueden, además, tomar la forma de cremas, lociones y/o emulsiones, que pueden incluirse en un adhesivo apropiado para su aplicación a la piel o pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la materia para este propósito. Una forma de dosificación transdérmica ilustrativa es un parche de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplica a la piel y se lleva durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingrediente activo. El parche puede reemplazarse por un parche fresco cuando sea necesario para proporcionar una administración constante del ingrediente activo al paciente.

La cantidad a administrar a un paciente para tratar, prevenir y/o controlar los trastornos descritos en la presente descripción dependerá de una variedad de factores los que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, o el éster, sal o amida de este, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales que se usen en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica previa del paciente que se trate, y factores similares bien conocidos en las materias médicas.

Un médico o veterinario con experiencia común en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos empleados a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto proporcionado en la presente descripción será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico o profiláctico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos proporcionados en la presente descripción para un paciente oscilarán entre aproximadamente 0.005 mg por kilogramo y aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal por día. En una realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado

en la presente descripción variará de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente descripción variará de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg por día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente descripción variará de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente descripción variará de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente descripción variará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg por día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto proporcionado en la presente descripción variará de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg por día. Cada uno de los intervalos de dosificación que se indicaron anteriormente puede formularse como formulaciones de dosificación unitaria única o múltiple.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en combinación con uno o más segundos agentes activos para tratar, prevenir y/o controlar trastornos descritos en la presente descripción.

3. Composiciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosificación unitarias únicas, individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente invención comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal, estereoisómero, clatrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender, además, uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente descripción pueden comprender, además, uno o más ingredientes activos adicionales. Se describen, además, ejemplos de ingredientes activos, adicionales o secundarios opcionales.

Las formas de dosificación únicas proporcionadas en la presente descripción son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas recubiertas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, las que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosificación variarán típicamente en dependencia de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación que se use en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprenda respecto a una forma de dosificación que se use en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprenda respecto a una forma de dosificación oral que se use para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en que se usan las formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia de farmacia, y se proporcionan en la presente descripción ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o en una forma de dosificación depende de una diversidad de factores que se conocen bien en la materia los que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular puede depender, además, de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se expone al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si es que hay alguna, lactosa u otros mono o disacáridos. Tal como se usa en la presente descripción, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

5 Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que se conocen bien en la materia y que se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopeia de los EE.UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y/o estearato de magnesio.

10 Se proporcionan, además, composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) se acepta ampliamente en las materias farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de formulaciones en el tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2da. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío, y uso de formulaciones.

15 20 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen una baja humedad y de condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son, preferentemente, anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

25 30 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en una realización, las composiciones anhidras se empaquetan mediante el uso de materiales conocidos que prevengan la exposición al agua de tal manera que puedan incluirse en estuches formularios adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases de bandas.

35 Se proporcionan, además, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad con la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente descripción como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores de pH, o amortiguadores salinos.

40 45 Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir en dependencia de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la que se va a administrar a los pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción en una cantidad de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción en una cantidad de aproximadamente 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

50 55 60 En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, de las enfermedades o trastornos tratados o controlados, y de la cantidad o cantidades de un compuesto proporcionado en la presente descripción, y cualquier agente activo opcional adicional que se administre simultáneamente al paciente.

(a) Formas de Dosificación Oral

65 70 75 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden proporcionarse como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), tabletas recubiertas, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia que se conocen bien por los expertos en la materia. Ver generalmente, Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21era Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

80 85 90 Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente invención se preparan al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de conformidad con las técnicas convencionales de mezcla farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas en dependencia de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales o aerosoles incluyen, pero no se limitan a,

agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y tabletas recubiertas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes de desintegración.

5 En una realización, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, los comprimidos pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas estándares. Tales formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después moldear el producto en la presentación deseada si es necesario.

10 Por ejemplo, puede prepararse una tableta por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse por el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

15 Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma de acacia, alginato sódico, ácido algínico, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, 20 metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmelcelulosa (por ejemplo, los núms. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de estos.

25 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de estos. Un ejemplo específico de un aglutinante es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen al AVICEL-PH-103TM y al Starch 1500 LM.

30 35 Ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (p. ej. en gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de estos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está, en una realización, presente en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

40 45 Pueden usarse desintegrantes en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegren cuando se expongan a un medio acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni poca ni demasiada para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos puede usarse para formar las formas de dosificación oral sólidas. La cantidad de desintegrante que se usa varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

50 55 Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de estas.

60 65 Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y mezclas de estos. Otros lubricantes incluyen, por ejemplo, un gel de sílice sólido (AEROSIL200, que se fabrica por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (que se comercializa por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico que se vende por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de estos. Si se usan alguna vez, pueden usarse lubricantes en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación

en las que se incorporan.

En una realización, una forma de dosificación oral sólida comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción, y excipientes opcionales, tales como lactosa anhidra, celulosa microcristalina, 5 polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, y gelatina.

(b) Formas de Dosificación de Liberación Controlada

Los ingredientes activos proporcionados en la presente descripción pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que se conocen bien por los expertos en la materia. 10 Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de los EE.UU. Núms.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 15 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos mediante el uso de, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, 20 recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de estas para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, lo que incluye a las descritas en la presente descripción, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en la 25 presente descripción. En una realización, se proporcionan formas de dosificación únicas adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, y tabletas recubiertas que se adaptan para la liberación controlada.

En una realización, los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia con el fármaco 25 sobre la obtenida por sus homólogos no controlados. En otra realización, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia fármaco para curar o controlar la condición en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación, y el aumento de la 30 conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y así pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

En otra realización, las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad 35 de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y para gradualmente y continuamente liberar otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En una realización, con el fin de mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones las que incluyen, pero 40 no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

(c) Formas de Dosificación Parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes por diversas vías que incluyen, 45 pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (lo que incluye la inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, y por lo tanto, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas 50 de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral se conocen bien por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; 55 vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

60 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente descripción pueden incorporarse, además, en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden usarse para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Ver, por ejemplo, el documento núm. US 5,134,127.

65 (d) Formas de Dosificación Tópicas y Mucosales

Las formas de dosificación tópicas y mucosales proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas que se conocen por los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ra Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ta ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosales que se incluyen en la presente invención se conocen bien por los expertos en las materias farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación se vaya a aplicar. En una realización, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de estos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Pueden añadirse, además, humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales se conocen bien en la materia. Ver, p ej., Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21era Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación puede ajustarse, además, para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Además, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Pueden añadirse, además, compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar la entrega. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o surfactante, o como un agente potenciador de la penetración o mejorador de la entrega. En otras realizaciones, pueden usarse sales, solvatos, profármacos, clatratos, o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4. Estuches

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en la presente descripción no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En otra realización, se proporcionan estuches que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una realización, un estuche comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Los estuches pueden comprender, además, uno o más segundos ingredientes activos como se describe en la presente descripción, o un mutante farmacológicamente activo o derivado de este, o una combinación de estos.

En otras realizaciones, los estuches pueden comprender, además, dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringuillas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores.

Los estuches pueden comprender, además, células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el estuche puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el cual puede disolverse el ingrediente activo para formar una solución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

V. Ejemplos

Ciertas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos que no se relacionan con el compuesto de la reivindicación 1 son solo para fines de referencia.

A. Procedimientos Generales para la Síntesis de Compuestos

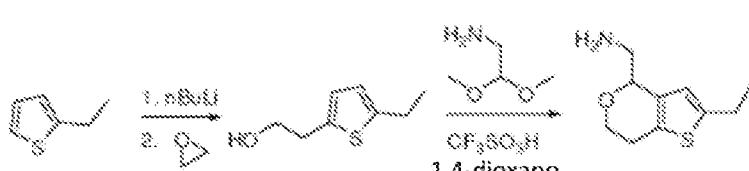
En los ejemplos siguientes, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos pueden adquirirse a proveedores

comerciales, tales como Sigma-Aldrich® Chemical Company, y pueden usarse sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los reactivos pueden prepararse, además, al seguir los procedimientos de la literatura estándar que se conocen por los expertos en la materia. Los disolventes pueden adquirirse en Sigma-Aldrich® en botellas Sure-Seal® y usarse tal como se reciben. Todos los solventes pueden purificarse mediante el uso de métodos estándares que se conocen por los expertos en la materia, a menos que se indique lo contrario.

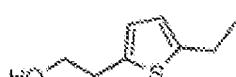
Las reacciones indicadas a continuación se realizaron generalmente a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. A menos que se especifique lo contrario, generalmente los frascos de reacción se ajustaron con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se realizó mediante el uso de placas recubiertas con gel de sílice apoyadas en vidrio y se eluyó con relaciones de solvente apropiadas (v/v). Las reacciones se ensayaron mediante TLC o LCMS, y se terminaron según se juzgó por el consumo del material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (254 de longitud de onda) o con un solvente de visualización de TLC apropiado, tal como una solución acuosa básica de KMnO₄ activada con calor. Se realizó la cromatografía en columna rápida (ver, por ejemplo, Still y otros, J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)) mediante el uso de, por ejemplo, gel de sílice 60 o diversos sistemas MPLC (tales como los sistemas de separación Biotage® o ISCO®).

Las estructuras de los compuestos en los ejemplos siguientes se confirmaron por uno o más de los siguientes métodos: espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones, espectroscopía de masas, microanálisis elemental, y punto de fusión. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR) se determinaron mediante el uso de un espectrómetro de RMN que funcionaba con una determinada intensidad de campo. Los cambios químicos se informan en partes por millón (ppm, δ) en el campo inferior de un estándar interno, tal como TMS. Alternativamente, los espectros de ¹H RMN se referencian a señales de protones residuales en solventes deuterados, por ejemplo, como sigue: CDCl₃ = 7.25 ppm; DMSO-d₆ = 2.49 ppm; C₆D₆ = 7.16 ppm; CD₃OD = 3.30 ppm. Las multiplicidades de picos se designan, por ejemplo, como sigue: s, singlete; D, doblete; Dd, doblete de dobletes; T, triplete; Dt, doblete de tripletes; Q, cuarteto; Br, ampliado; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertz (Hz). Los datos de los espectros de masas (MS) se obtuvieron mediante el uso de un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.

1. Procedimiento General A

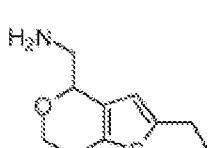


35 (a) Síntesis de 2-(5-ethylthiophen-2-il)etanol



A una solución de 2-etiltiofeno (2 g, 17.85 mmol, 1 eq) en éter dietílico anhídrico a 0 °C se le añadió n-BuLi (8.6 mL, 21.4 mmol, 2.5 M en hexanos, 1.2 eq) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió una solución de óxido de etileno (1.1 mL, 21.4 mmol, 1.2 eq) en éter anhídrico. Después de agitar a 0 °C por 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna.

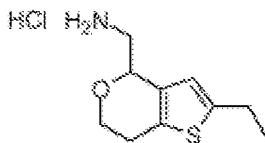
45 (b) Síntesis de (2-etil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



50 A una solución de 2-(5-ethylthiophen-2-il)etanol (1 g, 6.4 mmol, 1.1 eq) y aminoacetaldehído dimetilacetal (612 mg, 5.83 mmol, 1 eq) se le añadió CF₃SO₃H (2.7 g, 17.5 mmol, 3 eq) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó el pH a ~ 8 con Na₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto

crudo se purificó por cromatografía en columna.

(c) Síntesis de la sal de HCl de (2-etil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

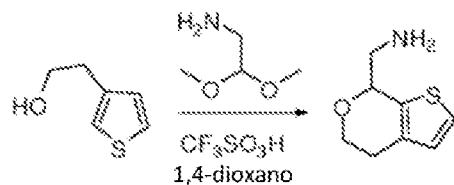


5

Se trató una solución de (2-etil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina en MTBE con HCl gaseoso a 0 °C durante 10 minutos. El producto precipitado se recolectó por filtración al vacío y se secó para dar el producto deseado.

10

2. Procedimiento General B

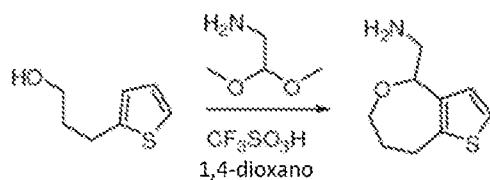


15

Se combinaron 2-(tiofén-3-il)etanol (7.5 mmol), amino acetal (11.25 mmol) y ácido trílico (1.70 mL, 15 mmol) en 7.5 mL de 1,4-dioxano (anhídrido). La solución negruzca se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y después se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de K₂CO₃. La solución se lavó con EtOAc (3 x 50 mL) y los lavados combinados de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en MeOH y se añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL). La solución se concentró hasta ~ 4 mL y se añadió MTBE (30 mL). La solución se sonicó y el precipitado de color canela se filtró, se lavó con MTBE y se secó al vacío.

20

3. Procedimiento General C

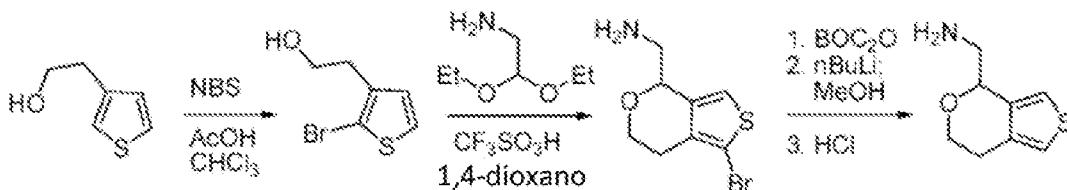


25

Se añadió CF₃SO₃H (0.8 mL, 7.0 mmol) a 3-(tiofén-2-il)propan-1-ol (1 g, 7.0 mmol) y amino acetal (0.84 g, 7.0 mmol) en 1,4-dioxano en un vial de microondas. El recipiente de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 110 °C por 15 min, momento en el que la mezcla se enfrió, se hizo básica con KOH al 10 % (acuoso) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente a vacío para proporcionar el producto crudo mezclado con un producto secundario no ciclado. El líquido marrón combinado se protegió con Boc mediante los protocolos estándares y se purificó por cromatografía de columna rápida (0-50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar una mezcla de producto no ciclado y ciclado. El compuesto de anillo de 7 miembros deseado se aisló por RP-HPLC (NH₄HCO₃ acuoso al 0.1 % en acetonitrilo).

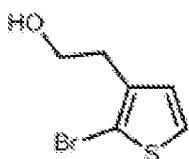
35

4. Procedimiento General D



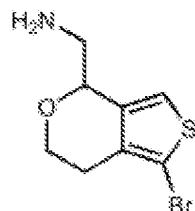
40

(a) Síntesis de 2-(2-bromotiofen-3-il)etanol



Se añadió NBS (0.58 g, 3.3 mmoles) a 2-(tiofen-3-il)etanol (0.4 g, 3.1 mmoles) en CHCl₃:AcOH (1:1 v/v, 9 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 1 hora, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0 - 50 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar bromotiofeno regiopuro.

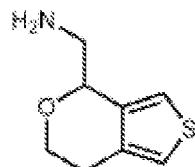
10 (b) Síntesis de (1-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina



Se combinaron bromotiofeno (0.31 g, 1.5 mmol) y aminoacetaldehído dietil acetal (0.3 g, 2.25 mmol) con 1,4-dioxano (2 mL). Se añadió CF₃SO₃H (0.45 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C por 2 horas, momento en el cual la mezcla se volvió básica con KOH al 10 % (ac.) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto de amina crudo.

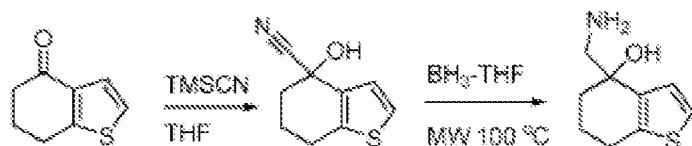
La protección con Boc se realizó según los protocolos estándares.

20 (c) Síntesis de (6,7-dihidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina



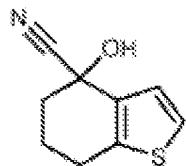
25 Se añadió n-BuLi (2.5 M en hexanos, 0.4 mL, 1.0 mmol) al bromotiofeno protegido con Boc purificado (0.16 g, 0.45 mmol) en THF (16 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C por 2 horas momento en el que se añadió MeOH (2 mL) y la reacción se dejó calentar hasta aproximadamente 22 °C. Se eliminó el solvente y después se redissolvió el residuo en MeOH para la purificación por RP-HPLC (NH₄HCO₃ acuoso al 0.1% en acetonitrilo). El material protegido con Boc se desprotegió entonces mediante el uso de HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 5 mL) y la sal de HCl resultante se precipitó con MTBE (50 mL), se filtró y aisló como un polvo blanco.

30 5. Procedimiento General E



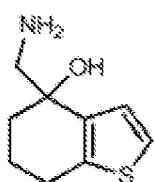
35

(a) Síntesis de 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo



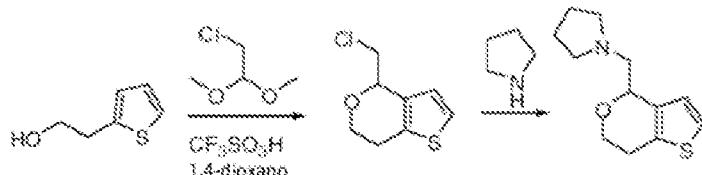
Se añadió gota a gota TMSCN a 6,7-dihidrobenzo[b]thieno[3,2-c]piran-4(5H)-ona (0.5 g, 3.3 mmol) y N-óxido de trimetilamina (0.074 g, 0.99 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 22 °C por 16 horas, momento en el que toda la mezcla se depositó sobre una columna de gel de sílice. La purificación con cromatografía rápida en columna (0 - 50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto de cianhidrina deseado.

(b) Síntesis de 4-(aminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thieno[3,2-c]piran-4-ol

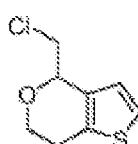


Al compuesto de cianhidrina (0.59 g, 3.3 mmoles) en THF (6.5 mL) a 0 °C se añadió LAH (THF 1.0 M, 6.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el amino alcohol deseado que se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (ácido fórmico acuoso al 0.1 % en acetonitrilo). El solvente se eliminó al vacío para proporcionar la sal de ácido fórmico.

6. Procedimiento General F

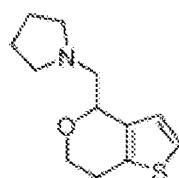


(a) Síntesis de 4-(clorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirano



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(tiofen-2-il) etanol y cloroacetaldehído dietil acetal de conformidad con el Procedimiento General A.

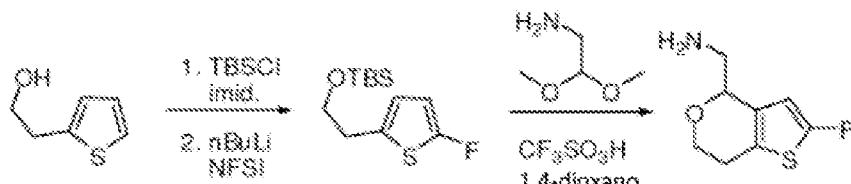
(b) Síntesis de 1-((6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metil)pirrolidina



Una mezcla de 4-(clorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirano (1 g, 5.305 mmol, 1 eq), pirrolidina (11.3 g, 159.1 mmol, 30 eq) y NaI (50 mg) en DMF (50 mL) en un tubo sellado se agitó a 130 °C por 6 horas. La mezcla de

reacción se enfrió y se vertió en H₂O y el pH se ajustó a ~2 con HCl 2N. La solución resultante se lavó con EtOAc. La capa acuosa se ajustó después a pH 9-10 y se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa. Después de eliminar los volátiles orgánicos de las fracciones de la HPLC recolectadas, el pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~8 con una solución saturada de Na₂CO₃. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). El extracto de EtOAc combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el producto deseado.

7. Procedimiento General G



10

(a) Síntesis de terc-butil(2-(5-fluorotiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano

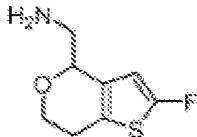


15

Se añadió TBSCl (1.66 g, 11 mmol) seguido de imidazol (1.36 g, 20 mmol) a 2-tiofeno-2-etanol (1.28 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) y la mezcla turbia resultante se agitó por 1 hora a 22 °C. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con NH₄Cl (ac. sat.) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac. sat.), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el alcohol crudo protegido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

(b) Síntesis de (2-fluoro-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



25

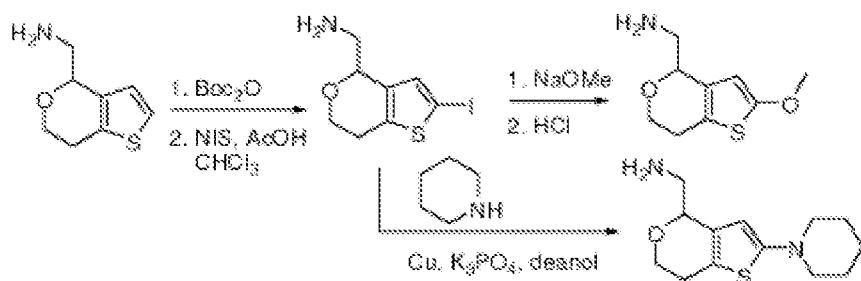
Se añadió n-BuLi (2.5 M en hexanos, 2.38 mL) al 2-(tiofen-2-il)etanol protegido con sililo (0.96 g, 4.0 mmol) en Et₂O seco (20 mL) a -78 °C y la solución amarilla resultante se agitó a -78 °C por 3 horas momento en el que se añadió NFSI (2.5 g, 7.9 mmol) y la mezcla se dejó calentar a 22 °C por 3 horas. La formación del producto se supervisó por GC-MS. Cuando no se formó más producto, la reacción se inactivó con MeOH y el solvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (de 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó una mezcla de los etanoles protegidos con TBS fluorados y no fluorados que se tomaron para la siguiente etapa sin una purificación adicional.

30

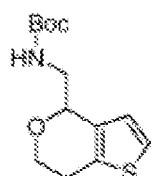
La ciclación en presencia de CF₃SO₃H se realizó mediante el Procedimiento General A. Al aislar la mezcla fluorada y no fluorada de amino piranos, la funcionalidad de la amina se protegió con Boc₂O en presencia de NEt₃ al 10 % en metanol. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (de 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó una mezcla de los productos fluorados y no fluorados que se sometieron a purificación adicional mediante RP-HPLC (ácido fórmico acuoso al 0.1 % en acetonitrilo) para proporcionar el análogo fluorado puro. El grupo protector Boc sobre el análogo fluorado purificado se eliminó mediante el uso de un procedimiento estándar para dar la amina correspondiente.

40

8. Procedimiento General H



(a) Síntesis de terc-butil(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato

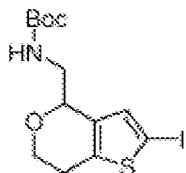


5

Una solución de (6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina (6.3 g, 37.3 mmol, 1 eq), Boc₂O (8.9 g, 40.8 mmol, 1.1 eq) y DMAP (10 mg) en THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

10

(b) Síntesis de terc-butil(2-yodo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato

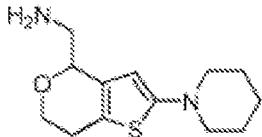


15

Una solución de terc-butil (6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato (2.9 g, 1.3 mmol, 1 eq), NIS (5.2 g, 2.2 mmol, 2 eq), y AcOH (3 mL) en CHCl₃ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente por 7 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con trietilamina, se concentró, y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con n-hexano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (3 g).

20

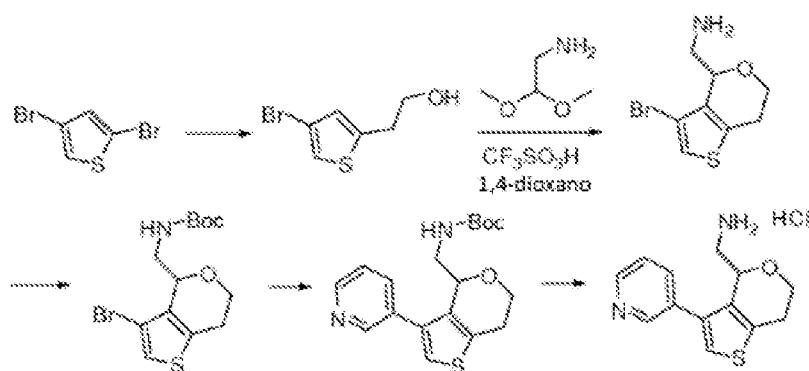
(c) Síntesis de (2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



25

Se añadió una mezcla de terc-butil (2-yodo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-metilcarbamato (400 mg, 1.0 mmol, 1 eq), piperidina (2 mL), Cu metálico (6.4 mg, 1 mmol, 0.1 eq) y K₃PO₄•3H₂O (539.3 mg, 2.34 mmol, 2.3 eq) en 2-dimetilamino-etanol (deanol) (5 mL) se agitó a 85 °C en un tubo sellado por 28 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de Al₂O₃. El grupo protector Boc se eliminó con HCl en condiciones estándares para dar el producto (2-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina.

9. Procedimiento general I



5

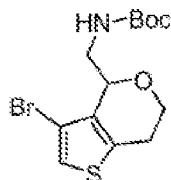
A una solución de 2,4-dibromotiofeno (1 g, 4.13 mmol) en éter anhidro se añadió n-BuLi (1.66 mL, 4.13 mmol) a -78 °C gota a gota. Después de agitar a -78 °C por 0.5 horas, se añadió oxirano (0.32 mL, 19.28 mmol/mL en éter) a la mezcla de reacción rápidamente. Después de agitar a 0 °C por 1.5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se concentró y se purificó para dar el producto deseado.

(b) Síntesis de (3-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

15

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)etanol y amino-acetaldehído-dimetilacetal de conformidad con el Procedimiento General A.

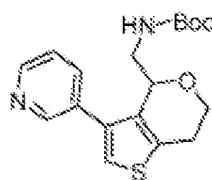
20 (c) Síntesis de terc-butil(3-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metylcarbamato



25 El compuesto del título se sintetizó a partir de (3-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina de conformidad con el Procedimiento General H.

(d) Síntesis de terc-butil(3-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metylcarbamato

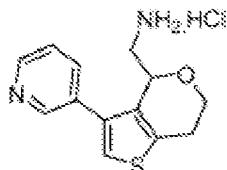
30



El compuesto del título se sintetizó a partir de terc-butil (3-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato de conformidad con el Procedimiento General J.

(e) Síntesis de la sal de HCl de (3-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

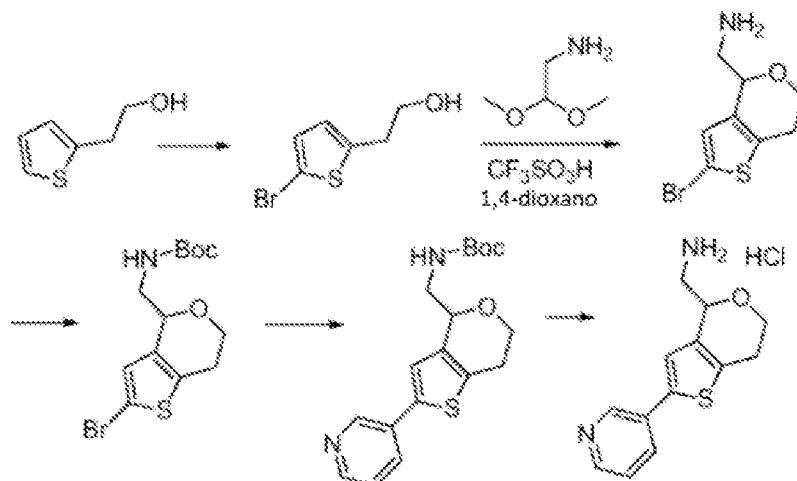
5



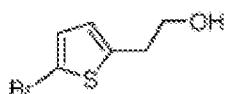
El compuesto del título se sintetizó a partir de terc-butil (3-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato de conformidad con el Procedimiento General J(e).

10

10. Procedimiento General J



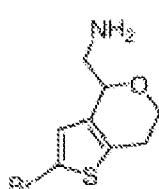
15 (a) Síntesis de 2-(5-bromotiofen-2-il)etanol



A una solución de 2-(tiofen-2-il)etanol (3 g, 23.4 mmol, 1 eq) y HOAc (5 mL) en CHCl₃ se le añadió NBS en porciones a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CHCl₃ dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

(b) Síntesis de (2-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

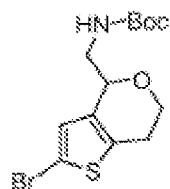
25



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-bromotiofen-2-yl)etanol y aminoacetaldehído dimetilacetal de conformidad con el Procedimiento General A.

30

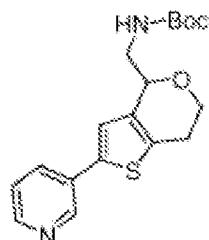
(c) Síntesis de terc-butil(2-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina de conformidad con el Procedimiento General H.

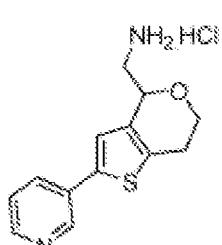
5

(d) Síntesis de terc-butil (2-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato



10 Una mezcla de terc-butil (2-bromo-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato (500 mg, 1.44 mmol), ácido piridina-3-borónico (351 mg, 2.88 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg), PPh₃ (170 mg, 0.65 mmol) en 1,4-dioxano se purgó con nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente por 0.5 horas, se añadieron 457 mg de Na₂CO₃ en 3 mL de H₂O. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc dos veces. 15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

15 (e) Síntesis de la sal de HCl de (2-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

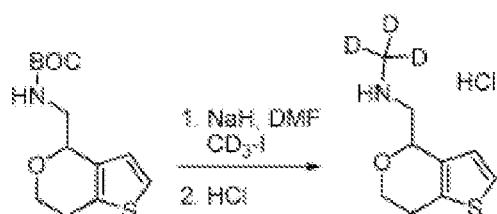


20

A una solución de terc-butil (2-(piridin-3-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato en MeOH se le añadió una solución de HCl (10 mL, 5 N en MeOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas, y se precipitó un sólido. El sólido se recolectó por filtración al vacío y se lavó con EtOAc para dar el producto deseado.

25

11. Procedimiento general K



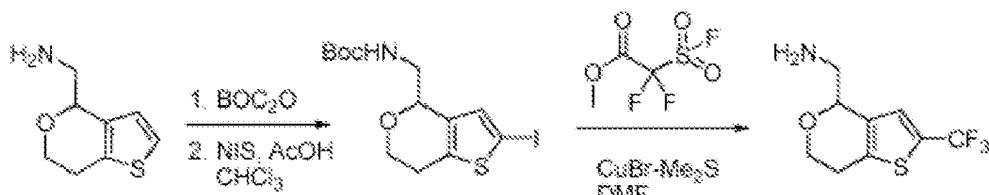
30

Se disolvió terc-butil(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metilcarbamato (1.96 mmol) en DMF anhídrico (20 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 86 mg, 2.15 mmol) en una porción y la suspensión naranja resultante se agitó por 30 min. Se añadió yoduro de dietilo deuterado (133 µL, 2.15 mmol) y la mezcla resultante se agitó por de dos a tres días. Después de aproximadamente 65 horas, la mezcla

se vertió en H₂O (30 mL) y se lavó con Et₂O (2 x 30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna rápida en un sistema Biotage (elución con de 0 a 50 % de EtOAc en gradiente de hexanos) para dar el material deseado protegido con Boc.

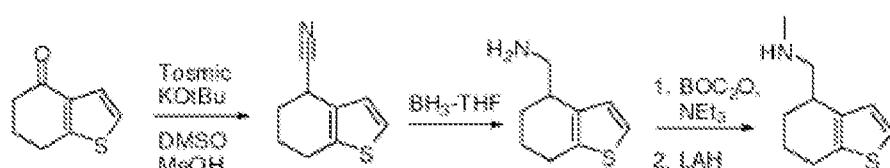
- 5 El material protegido con BOC (340 mg, 1.04 mmol) se disolvió en MTBE (10 mL) y se añadió HCl en dioxano (4 M, 1.5 mL). La solución resultante se agitó por 2 días, luego se vertió en Na₂CO₃ saturado acuoso (30 mL) y se lavó con EtOAc (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El compuesto N-deutero metilo crudo se disolvió en MTBE (10 mL) y 10 se añadió HCl en dioxano (4 M, 454 μL, 1.04 eq). El precipitado blanquecino resultante se recolectó por filtración, y se lavó con MTBE, después se secó al vacío para dar la sal de HCl pura del producto deuterado.

12. Procedimiento General L



- 15 El compuesto de yodotienilo anterior (0.22 g, 0.55 mmol, preparado mediante el uso del Procedimiento General H), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0.21 g, 1.1 mmol) y CuBr•Me₂S (0.023 g, 0.11 mmol) se combinaron con DMF anhidra (5 mL) en un vial de microondas sellado. La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas por 10 minutos a 90 °C. Se determinó mediante LC-MS que la reacción se completara al 5 %. La mezcla de reacción se volvió a someter al reactor de microondas a 100 °C por 40 minutos, momento en el que la reacción se determinó mediante LC-MS que se completara al 95 %. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 mL) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (sat. ac.) y después con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto trifluorometil crudo. La purificación con cromatografía en columna ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó un producto de trifluorometilo puro que después se desprotegió mediante el uso de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL) y la sal de HCl resultante se precipitó con MTBE (50 mL), se filtró, y se aisló como un polvo blanco.

13. Procedimiento General M



(a) Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thiopheno-4-carbonitrilo

- 35 A una solución de la cetona cíclica anterior (1.0 g, 6.6 mmol) en MeOH (330 mL) y DMSO (10 mL) se añadió Tosmic (1.7 g, 8.7 mmol) seguido de KOTBu (2.5 g, 26.3 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla resultante se agitó a 25 °C por 36 horas momento en el que la mayor parte de los volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O. Los orgánicos se lavaron con NH₄Cl (sat. ac.), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (de 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto de nitrilo deseado.

(b) Síntesis de (4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thiophen-4-il)metanamina

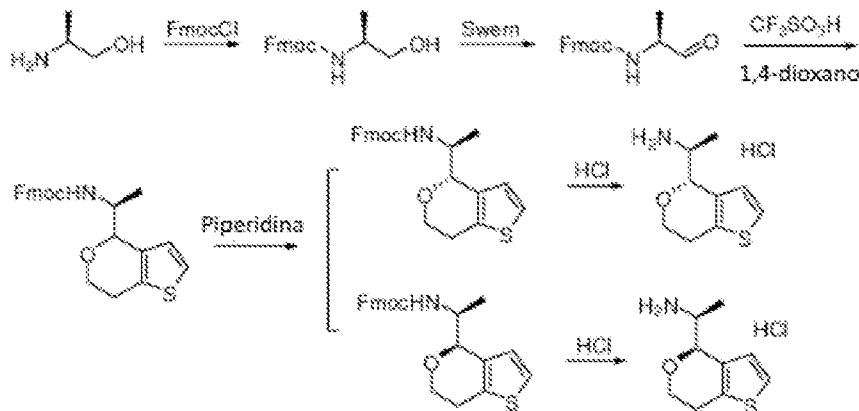
- 45 El nitrilo resultante (0.3 g, 1.8 mmol) se redujo a la amina primaria mediante el uso de un exceso de BH₃•THF (10 mL, 10 mmol) diluido a 20 mL con 10 mL de THF adicionales. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 1 hora, momento en el que se utilizó la adición cuidadosa de K₂CO₃ (sat. ac.) para inactivar la reacción. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El aceite amarillo resultante se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto de amina primaria.

- 50 (c) Síntesis de N-metil-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thiophen-4-il)metanamina

La amina primaria se protegió con un exceso de BOC₂O en una solución de NEt₃ al 10 % en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 1 hora momento en el que todos los volátiles se eliminaron al vacío. El material crudo se recogió en 10 mL de THF. Se añadieron gota a gota 20 mL de LAH 1 M en THF y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 horas momento en el que se usó la adición cuidadosa de K₂CO₃ (sat. ac.) para inactivar la reacción. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El aceite amarillo resultante se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto amino secundario.

14. Procedimiento General N

10



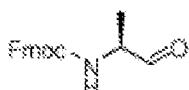
(a) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)methyl 1-hidroxi-3-metilbutan-2-yl(metil)carbamato

15

A una mezcla de (S)-2-aminopropan-1-ol (2 g, 26.6 mmol) y Na₂CO₃ (5.6 g, 53.2 mmol) en 1,4-dioxano y agua (25 mL / 25 mL) a 0 °C se le añadió FmocCl (10.2 g, 39.9 mmol) y la mezcla resultante se calentó después gradualmente hasta temperatura ambiente. Despues de que la amina se consumió completamente como se indicó por la TLC, se añadió agua (25 mL). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7.1 g, 90 %).

(b) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)methyl 1-(3-metil-1-oxobutan-2-yl)carbamato

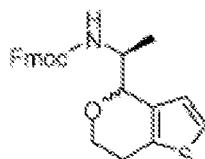
25



A una solución de cloruro de oxalilo (1.89 g, 15.0 mmol) en DCM seco (10 mL) a -65 °C se le añadió gota a gota DMSO (1.2 g, 15.0 mmol) en DCM seco (10 mL). Despues de agitar por 30 min, se añadió gota a gota N-Fmoc (S)-2-aminopropan-1-ol (3.0 g, 10.0 mmol) en DCM seco (20 mL). Despues de agitar por 2 horas, se añadió Et₃N (3.0 g, 30 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó después hasta temperatura ambiente gradualmente. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con DCM (3 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (2.8 g, 94.9 %).

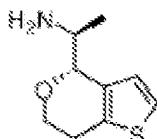
35

(c) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)methyl 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-2-metilpropil(metil)carbamato



El compuesto del título se sintetizó a partir de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil metil(3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de conformidad con el Procedimiento General A. En esta etapa se separaron los productos diastereoméricos por RP-HPLC.

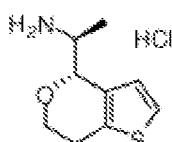
5 (d) Síntesis de (S)-1-((S)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina



10 A una solución de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-1-((S)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etilcarbamato (885 mg, 3.0 mmol) en CH₃CN (10 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota piperidina (382 mg, 4.5 mmol). Después de agitar durante toda la noche, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (450 mg, 82 %).

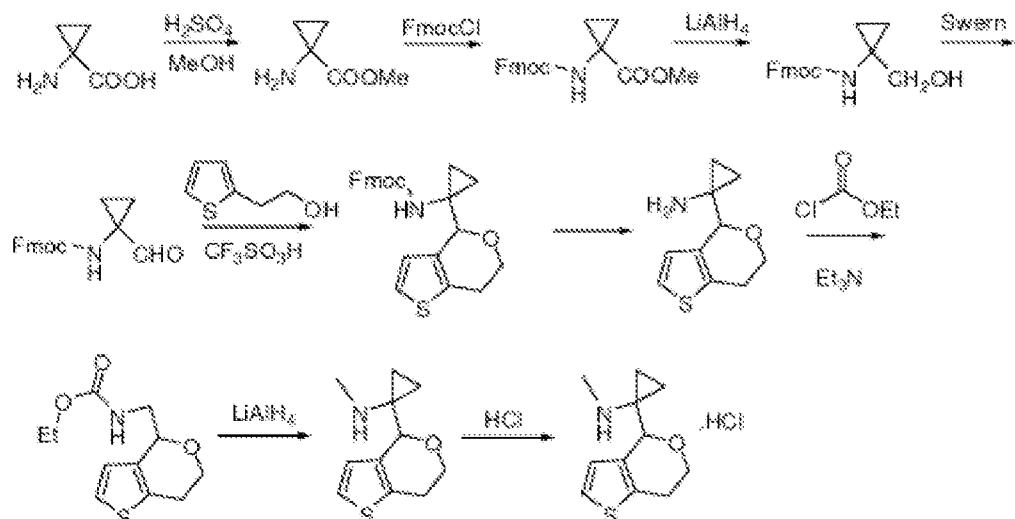
(e) Síntesis de la sal de HCl de (S)-1-((S)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina

15



20 Una solución de (S)-1-((S)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)etanamina (450 mg, 2.5 mmol) en éter (50 mL) se trató con HCl gaseoso a 0 °C por 10 minutos. El sólido precipitado se recolectó por filtración a vacío y se secó para dar el producto del título (460 mg, 84 %).

15. Procedimiento General O



25

(a) Síntesis de metil 1-aminociclohexanocarboxilato



30 A MeOH (50 mL) se le añadió SOCl₂ (8.8 g, 75.1 mmol) gota a gota a 0 °C, seguido por la adición de ácido 1-aminociclopropanocárcico líquido (5.0 g, 49.8 mmol) en una porción. La mezcla resultante se sometió a reflugio de 1 a 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar una sal del compuesto del título (5.8 g, 100 %).

(b) Síntesis de metil 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)ciclohexanocarboxilato



- 5 A una mezcla de metil 1-aminociclopropanocarboxilato (5.8 g, 50.4 mmol) y Na_2CO_3 (8.0 g, 74.6 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (50 mL) a 0 °C se le añadió FmocCl (19.4 g, 75.2 mmol). La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de que la amina se consumió completamente como se indicó por la TLC, se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 mL). El extracto de DCM se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (15 g, 88 %).

Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil 1-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato



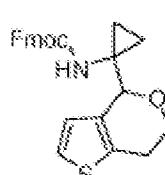
- 15 A una solución de (9H-fluoren-9-il)metil 1-(metoxicarbonil)-ciclopropilcarbamato (15 g, 44.5 mmol) en THF (100 mL) a -5 °C se le añadió LiAlH_4 (1.0 g, 26.3 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente por 3 horas, se añadió agua (10 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (12.3 g, 90 %).

(c) Síntesis de (9H-fluoren-9- il)metil 1-formilciclohexilcarbamato



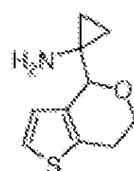
- 25 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

(d) Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexilcarbamato



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A(b).

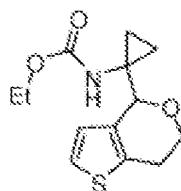
- 35 (e) Síntesis de 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(d).

40

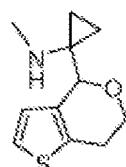
(f) Síntesis de etil 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclohexilcarbamato



A una solución de 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-ciclopropanamina (1 g, 5.1 mmol) y Et₃N (0.8 g, 7.5 mmol) en DCM seco (20 mL) a 0 °C se le añadió cloroformiato de etilo (0.8 g, 7.5 mmol) gota a gota. Despues de agitar a 0 °C por 4 horas, se añadió agua (20 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.1 g, 83 %).

5 (g) Síntesis de 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilciclohexanamina

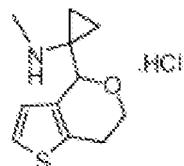
10



A una solución de etil 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)ciclopropilcarbamato (1.1 g, 4.1 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C bajo N₂ se le añadió LiAlH₄ (152 mg, 4.0 mmol) en una porción. La mezcla resultante se sometió a refljo por 2 horas y despues se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (700 mg, 84 %).

15

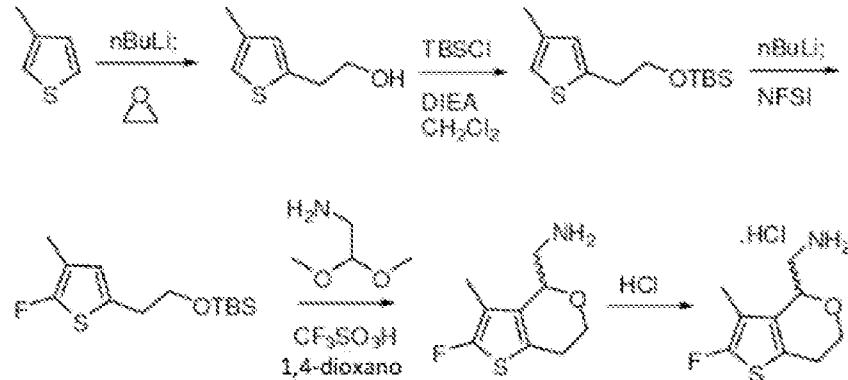
(h) Síntesis de la sal de HCl de 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilciclohexanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

20

16. Procedimiento General P

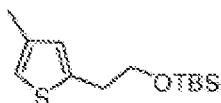


30 (a) Síntesis de 2-(4-metiltiofen-2-il)etanol



A una solución de 3-metiltiофено (5 g, 51.0 mmol) en éter seco (250 mL) a -65 °C se añadió n-BuLi (25 mL, 2.5 N en THF) gota a gota. Después de agitar por 1 hora, se añadió oxirano (2.7 g, 61.3 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó después con agua. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (6.2 g, 86 %).

10 (b) Síntesis de terc-butildimetil(2-(4-metiltiofen-2-il)etoxi)silano



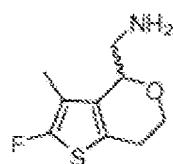
15 A una solución de 2-(4-metiltiofen-2-il)etanol (3.0 g, 21.1 mmol) y diisopropiletilamina (4.1 g, 31.7 mmol) en DCM seco (50 mL) a 0 °C se le añadió TBSCl (4.8 g, 32.0 mmol) en DCM seco (20 mL) gota a gota y la mezcla se calentó después hasta temperatura ambiente gradualmente. Después de que el alcohol se consumió completamente, se añadió agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×100 mL), se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5.1 g, 94 %).

20 (c) Síntesis de terc-butil(2-(5-fluoro-4-metiltiofen-2-il)etoxi)dimetilsilano



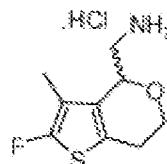
25 30 A una solución de (2-(4-metiltiofen-2-il)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano (5.1 g, 19.9 mmol) en THF seco (30 mL) a -5 °C se le añadió LDA (20 mL en THF, 30 mmol) gota a gota. Después de agitar por 1 hora, se añadió gota a gota NFSI (9.4 g, 29.8 mmol) en THF seco (10 mL) y la mezcla resultante se agitó por otras 2 horas. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x100 mL), se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3.7 g, 68 %).

(d) Síntesis de (2-fluoro-3-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



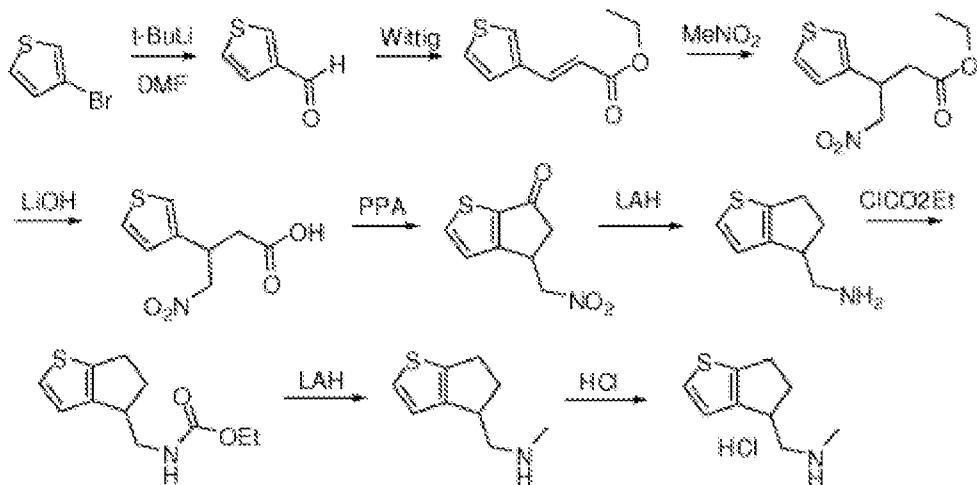
35 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A.

(e) Síntesis de la sal de HCl de (2-fluoro-3-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



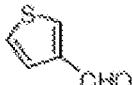
40 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

17. Procedimiento General Q



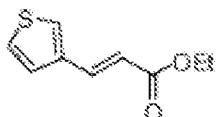
(a) Síntesis de tiofeno-3-carboxaldehído

5



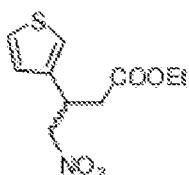
A una solución de 3-bromotiofeno (0.65 g, 4.0 mmol) en THF anhidro (20 mL) a -65 °C se le añadió *t*-BuLi (3.5 mL, 8.8 mmol, 2.5 M en hexano) por 15 minutos. Después de agitar a -65 °C por 30 minutos, se añadió gota a gota DMF (0.32 g, 4.4 mmol) y la reacción se agitó a -65 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto crudo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título.

15 (b) Síntesis de etil 3-(tiofen-3-il)acrilato



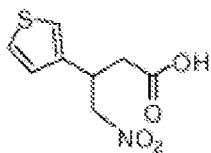
A una solución de tiofen-3-carbaldehído (10 g, 89.3 mmol) en THF (500 mL) a 0 °C se le añadió etil(trifenilfosforaniliden)acetato (35 g, 100.5 mmol) en porciones. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (13.6 g, 83 %).

25 (c) Síntesis de etil 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoato



A una solución de etil 3-(tiofen-3-il)acrilato (5 g, 27.5 mmol) en CH₃NO₂ (20 mL) se le añadió Tritón B (5 mL) bajo N₂ y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflugio durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (4.3 g, 65 %).

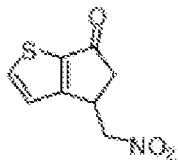
35 (d) Síntesis de ácido 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoico



A una solución de etil 4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoato (4.3 g, 18.2 mmol) en MeOH (40 mL) a 0 °C se le añadió NaOH acuoso 3 N (10 mL). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 3 ~ 4 seguido de la extracción con DCM. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró para dar el compuesto del título (3.4 g, 87 %).

5 (e) Síntesis de 4,5-dihidro-4-(nitrometil)ciclopenta[b]tiofen-6-ona

10



Se añadió PPA (20 g) a una solución de ácido 4-nitro-3-(tiofen-3-il) butanoico (3.4 g, 15.9 mmol) en DCE (20 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de la concentración, la mezcla de reacción se trató con NaOH sólido, seguido por la adición de agua. Después de agitar por 30 minutos, la mezcla se extrajo con DCM. El extracto de DCM se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.3 g, 74 %).

15

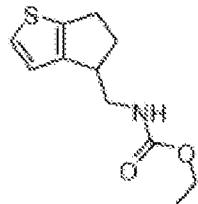
(f) Síntesis de (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metanamina



20 A una solución de 4,5-dihidro-4-(nitrometil)ciclopenta[b]tiofen-6-ona (2.3 g, 11.7 mmol) en THF seco (30 mL) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (0.5 g 13.1 mmol) en una porción. La mezcla resultante se sometió a reflujo por 4 horas. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.3 g, 72 %).

25

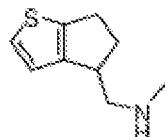
(g) Síntesis de etil (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metilcarbamato



30 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O(g).

35

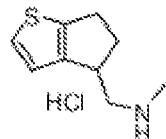
(h) Síntesis de 1-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmelanamina



40

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O(h).

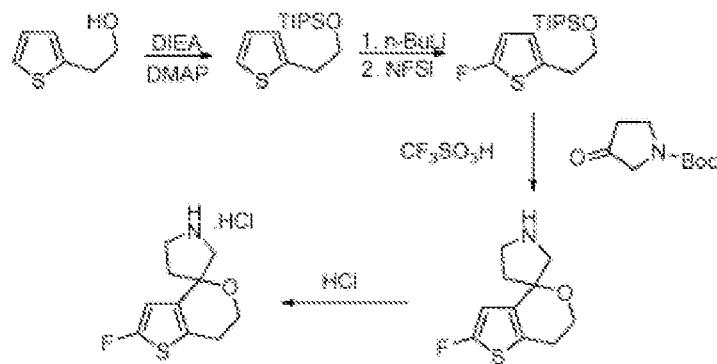
(i) Síntesis de la sal de HCl de 1-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmetanamina



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(e).

18. Procedimiento General R



10

(a) Síntesis de triisopropil(2- (tiofen-2-il)etoxi)silano



15

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General P.

(b) Síntesis de (2-(5-fluorotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano

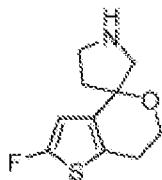


20

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General P.

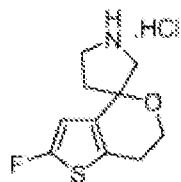
(c) Síntesis de 2'-fluoro-6',7'-dihidrospiro[pirrolidin-3,4'-tieno[3,2-c]pirano]

25



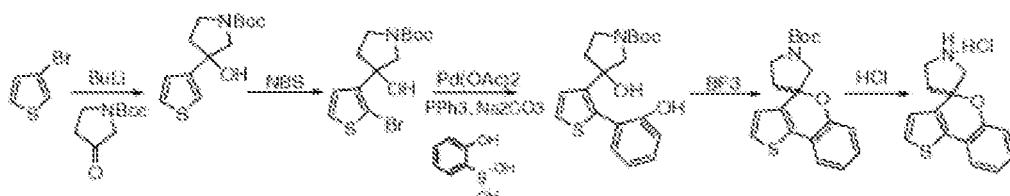
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A.

30 (d) Síntesis de la sal de HCl de 2'-fluoro-6',7'-dihidrospiro[pirrolidin-3,4'-tieno[3,2-c]pirano]



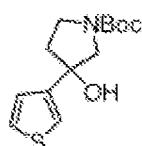
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

5 19. Procedimiento general S



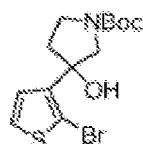
(a) Síntesis de *tert*-butil 3-hidroxi-3-(tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato

10



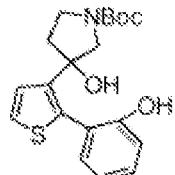
A una solución de 3-bromotiofeno (10 g, 61.8 mmol) en éter seco (200 mL) a -65 °C en atmósfera de N₂ se le añadió n-BILI gota a gota. Después de agitar a -65 °C por 1 hora, se añadió gota a gota *tert*-butil 3-oxopirrolidin-1-carboxilato (13.7 g, 74.2 mmol) en éter seco (80 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó por 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9.8 g, 59 %).

20 (b) Síntesis de *tert*-butil 3-(2-bromotiofen-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato



A una solución de *tert*-butil 3-hidroxi-3-(tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato (5 g, 18.6 mmol) en AcOH (10 mL) y CHCl₃ (10 mL) a 0 °C se le añadió NBS (5.0 g, 27.9 mmol) en porciones. Después de agitar por 3 horas, la mezcla de reacción se trató con Na₂SO₃ y agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5.4 g, 84 %).

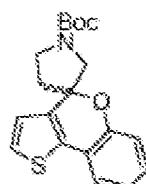
25 30 (c) Síntesis de *tert*-butil 3-hidroxi-3-(2-(2-hidroxifenil)tiofen-3-il)pirrolidin-1-carboxilato



Una mezcla de *tert*-butil 3-(2-bromotiofen-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (5 g, 13.8 mmol), Pd(OAc)₂ (31

mg, 0.14 mmol), Ph₃P (147 mg, 0.42 mmol), ácido 2-hidroxifenilborónico (1.74 g, 27.6 mmol) y Na₂CO₃ (2.9 g, 27.6 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se sometió a reflujo bajo N₂ por 3 horas. Después de que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (4.4 g, 88 %).

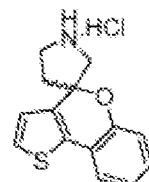
5 (d) Síntesis de terc-butil espiro[pirrolidin-3,4'-tieno[3,2-c]cromen]-1-carboxilato



10

A una solución de terc-butil 3-hidroxi-3-(2-(2-hidroxifenil)tiofen-3-il)pirrolidina-1-carboxilato (4.4 g, 12.1 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C se añadió BF₃ (1.6 g, 24.2 mmol) gota a gota. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc varias veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3.8 g, 92 %).

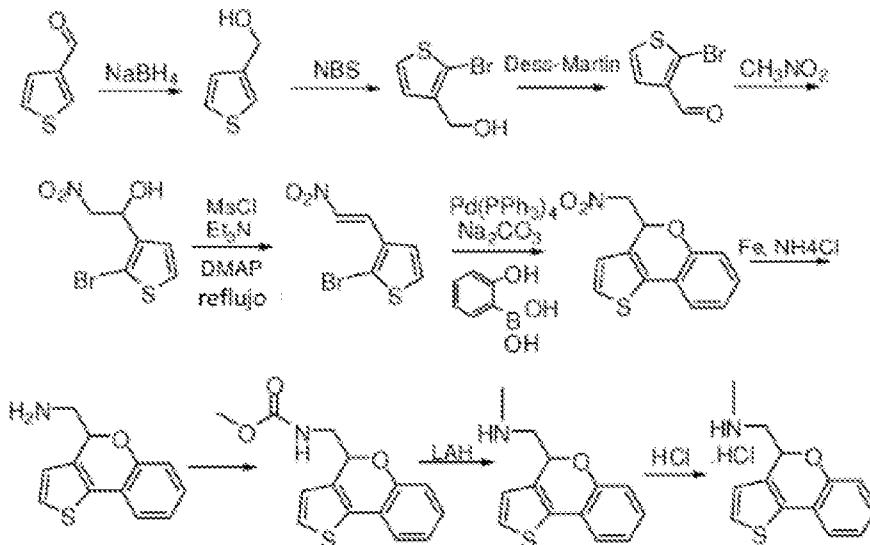
15 (e) Síntesis de la sal de HCl de terc-butil espiro[pirrolidin-3,4'-tieno[3,2-c]cromen]-1-carboxilato



20

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

25 20. Procedimiento general T



30 (a) Síntesis de tiofen-3-ilmetanol



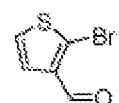
A una solución de tiofen-3-carbaldehído (10 g, 89.3 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (1.7 g, 45.0 mmol) en porciones. Después de agitar a 0 °C por 3 horas, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9.7 g, 95 %).

(b) Síntesis de (2-bromotiofen-3-il)metanol



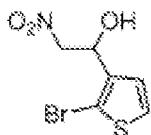
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

(c) Síntesis de 2-bromotiofen-3-carbaldehído



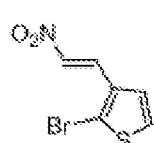
A una solución de (2-bromotiofen-3-il)metanol (5 g, 26.3 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C se le añadió periodonano de Dess-Martin (13.4 g, 31.6 mmol) en porciones. Después de agitar a 0 °C por 3 horas, se añadió agua y Na₂SO₃. La mezcla se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (4.1 g, 83 %).

(d) Síntesis de 1-(2-bromotiofen-3-il)-2-nitroetanol



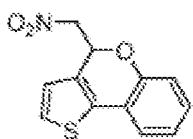
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

(e) Síntesis de (E)-2-bromo-3-(2-nitrovinil)thiophene



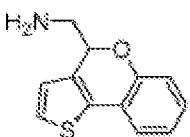
A una solución de 1-(2-bromotiofen-3-il)-2-nitroetanol (3g, 12.0 mmol), DMAP (146 mg, 1,2 mmol) y Et₃N (2.4 g, 24.0 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió MsCl (2.4 g, 24.0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a refluo por 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.5 g, 88 %).

(f) Síntesis de 4-(nitrometil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno



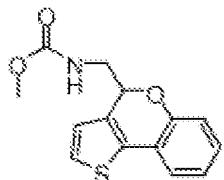
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S(c).

- 5 (g) Síntesis de (4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina



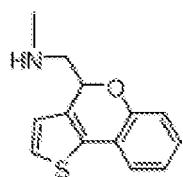
10 A una solución de 4-(nitrometil)-4H-tieno[3,2-c]cromeno (2.5 g, 10.7 mmol) en AcOH (20 mL) se le añadió NH₄Cl (5.4 g, 100 mmol) y Fe (2.8 g, 50 mmol). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.2 g, 96 %).

- 15 (h) Síntesis de etil (4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metilcarbamato

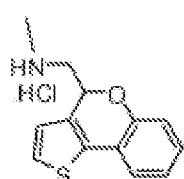


El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

- 20 (i) Síntesis de N-metil-1-(4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina

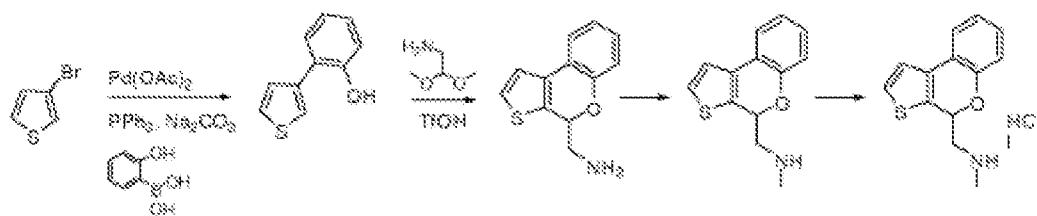


- 25 (j) El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.
(j) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(4H-tieno[3,2-c]cromen-4-il)metanamina

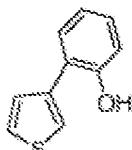


- 30 (k) El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

21. Procedimiento general U



(a) Síntesis de 2-(tiofen-3-il)fenol

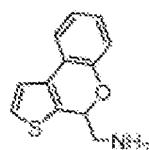


5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S(c).

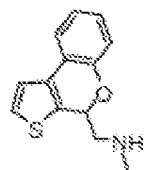
(b) Síntesis de (4H-tieno[2,3-c]cromen-4-il)metanamina

10



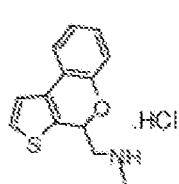
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A.

15 (c) Síntesis de N-metil-1-(4H-tieno[2,3-c]cromen-4-il)metanamina



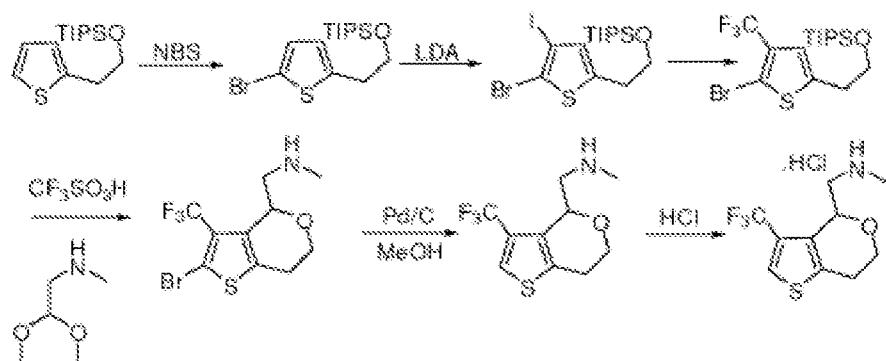
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

20 (d) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(4H-tieno[2,3-c]cromen-4-il)metanamina



25 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

22. Procedimiento general V



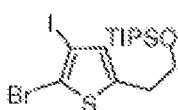
(a) Síntesis de (2-(5-bromotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



5

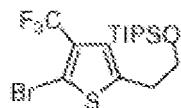
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

(b) Síntesis de (2-(5-bromo-4-iodothiophen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



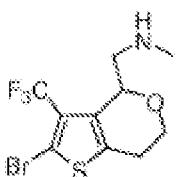
A una solución de (2-(5-bromotiofen-2-il)etoxi)triisopropilsilano (7.24 g, 20 mmol) en THF seco (80 mL) a -5 °C se le añadió LDA (20 mL en THF, 30 mmol) gota a gota. Despues de agitar por 1 hora, se añadió gota a gota NIS (6.75 g, 30 mmol) en THF seco (20 mL) y la mezcla resultante se agitó por otras 2 horas. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x150 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5.9 g, 61 %).

(c) Síntesis de (2-(5-bromo-4-(trifluorometil)thiophen-2-il)etoxi)triisopropilsilano



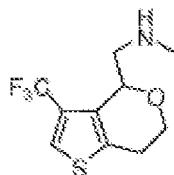
Se agitó una solución de CuBr (20 mg, 0.15 mmol) y Me₂S (10 mg, 0.15 mmol) en DMF (10 mL) a 80 °C por 0.5 horas. Se añadieron a la mezcla (2-(5-bromo-4-iodothiophen-2-il)etoxi)triisopropilsilano (0.35 g, 0.71 mmol) y metil 3,3-difluoro-3-(fluorosulfonil)propanoato (0.27 g, 1.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 160 °C por 4 horas. Despues de eso, la mezcla se enfrió y se extrajo con hexanos (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

(d) Síntesis de 1-(2-bromo-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilmelanamina



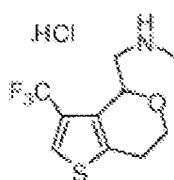
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General P.

(e) Síntesis de N-metil-1-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina



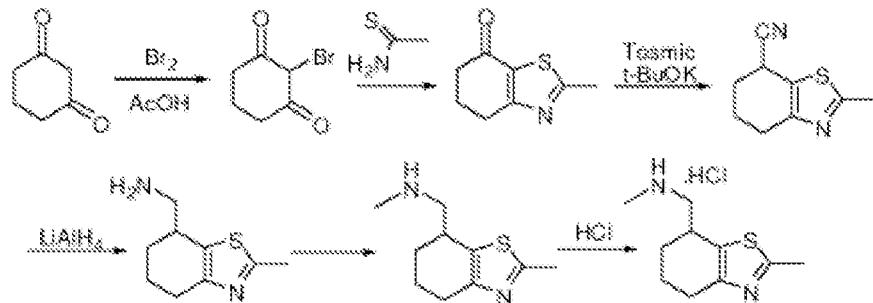
5 A una solución de 1-(2-bromo-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N-metilmelanamina (5 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C. Se aplicó un vacío y el recipiente de reacción se llenó de nuevo con gas hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó bajo H₂ atmosférico. Una vez completada la reducción, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

10 (f) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)metanamina

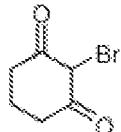


15 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

23. Procedimiento General W

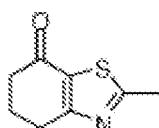


20 (a) Síntesis de 2-bromociclohexano-1,3-diona



25 Se suspendió la ciclohexano-1,3-diona (11.2 g, 0.1 mol) en agua helada (70 mL) y se añadió bromo (5.16 mL, 0.1 mol) gota a gota durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La suspensión se filtró y el sólido se agitó en agua (200 mL) por 30 minutos. El sólido se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó para dar el producto crudo. El producto crudo se recristalizó en etanol para producir el compuesto del título.

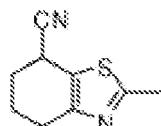
30 (b) Síntesis de 2-metil-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona



A una solución de etanotioamida (0.75 g, 10 mmol) en etanol (20 mL) a temperatura ambiente se le añadió 2-bromociclohexano-1,3-diona (1.9 g, 10 mmol) en porciones. La solución de reacción se sometió a refluo por 2 horas mientras se agitaba. Después de eliminar los solventes, el residuo se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa separada se basificó con una solución de carbonato de sodio. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua. El sólido se suspendió en metanol y después se evaporó hasta la sequedad para producir el compuesto del título.

5

(c) Síntesis de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-carbonitrilo

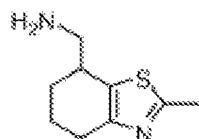


10

A una solución agitada y enfriada de 5,6-dihidro-2-metilbenzo[d]tiazol-7(4H)-ona (1.67 g, 10 mmol) y TOSMIC (2.5 g, 13 mmol) en una mezcla de DME (25 mL) y etanol absoluto (25 mL) se le añadió *t*-BuOK sólido (2.8 g, 24 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 5 y 10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y a 30-45 °C por 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado (TosK) se eliminó por filtración y se enjuagó con DME. Las soluciones de DME combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna.

15

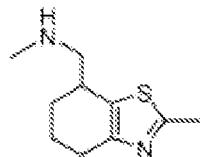
20 (d) Síntesis de (2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O(h).

25

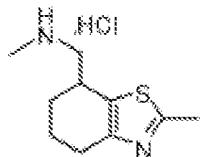
(e) Síntesis de N-metil-1-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

30

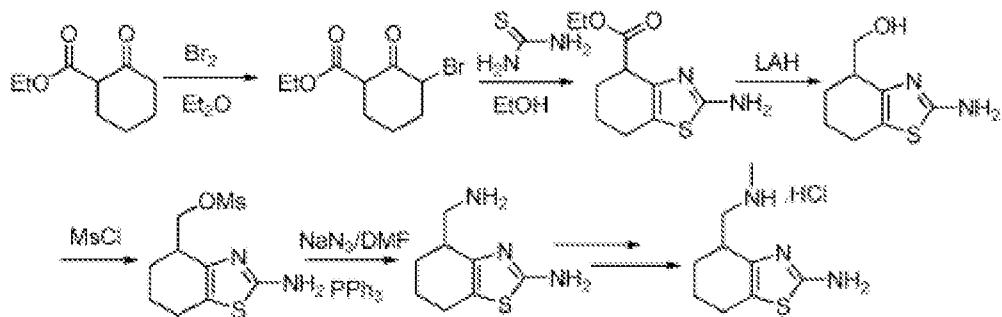
(f) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-il)metanamina



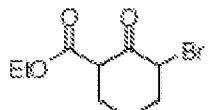
35

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

24. Procedimiento general X



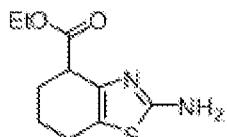
(a) Síntesis de etil 3-bromo-2-oxociclohexanocarboxilato



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General W.

(b) Síntesis de etil 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-carboxilato

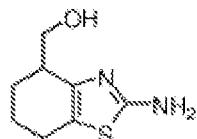


10

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General W.

(c) Síntesis de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metanol

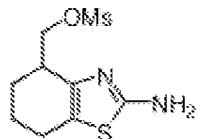
15



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O(h).

20

(d) Síntesis de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)methyl metanosulfonato

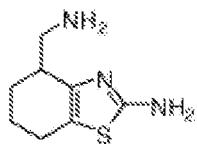


25

A una solución de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metanol (3.3 mmol) y Et₃N (1.4 mL, 10 mmol) en THF (10 mL) se añadió MsCl (0.3 mL, 3.6 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), se filtró, y se secó para dar el producto crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

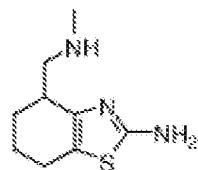
30

(e) Síntesis de 4-(aminometil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina



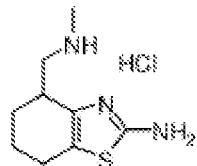
A una solución de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-4-il)metil metanosulfonato (3.3 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaN_3 (0.21 g, 3.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C por 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Despues de la filtración y la concentración, el producto crudo se disolvió en THF (20 mL) y H_2O (10 mL), se añadió Na_2CO_3 (0.35 g, 3.3 mmol) y PPh_3 (0.8 g, 3 mmol). Despues de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y despues se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Despues de la filtración y la concentración, se obtuvo el producto crudo y se usó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

(f) Síntesis de N-metil-4-((metilamino)methyl)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina



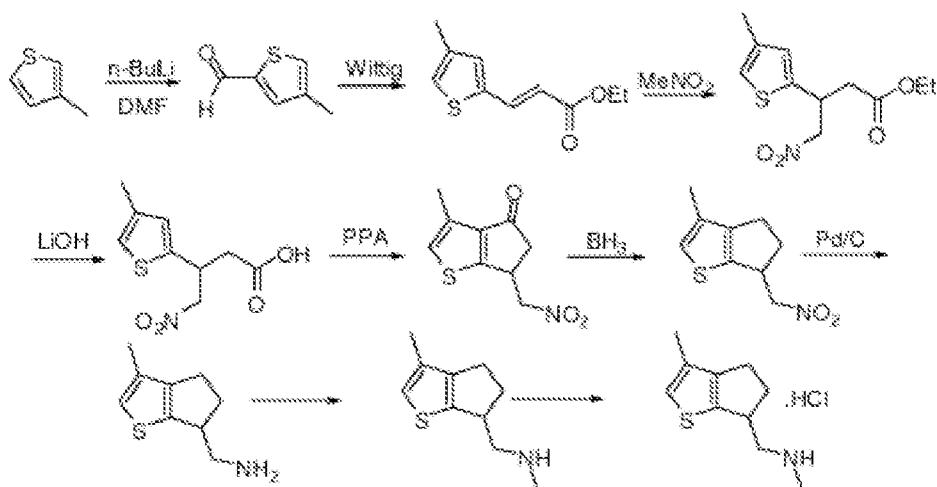
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

(g) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-4-((metilamino)methyl)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

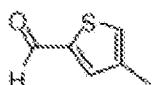


El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

25. Procedimiento general Y

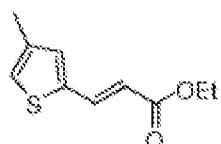


(a) Síntesis de 4-metiltiofen-2-carbaldehído



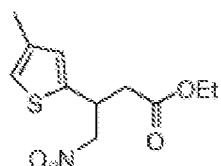
A una solución de 3-metiltiofeno (1.89 g, 15.0 mmol) en THF seco (10 mL) a -65 °C se le añadió n-BuLi (15.0 mmol) gota a gota. Después de agitar por 30 min, se añadió gota a gota DMF (3.0 g, 10.0 mmol) en THF seco (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a -65 °C por 2 horas. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7.1 g, 90 %).

- 10 (b) Síntesis de (E)-etil 3-(4-metiltiofen-2-il)acrilato



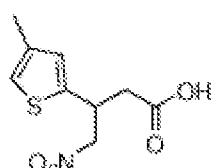
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

- 15 (c) Síntesis de etil 3-(4-metiltiofen-2-il)-4-nitrobutanoato



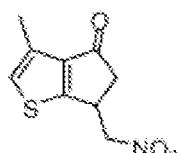
- 20 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

- (d) Síntesis de ácido 3-(4-metiltiofen-2-il)-4-nitrobutanoico



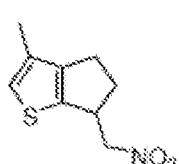
- 25 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

- (e) Síntesis de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona



- 30 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

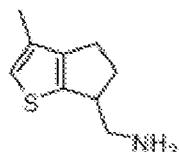
- (f) Síntesis de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno



Se agitó una solución de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona (9.5 g) en $\text{BH}_3\text{-THF}$ (400 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis por TLC indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl al 10 % y se agitó por 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash para proporcionar 5 g del compuesto del título (rendimiento: 56.4 %).

(g) Síntesis de (3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina

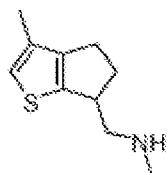
10



A una solución de 3-metil-6-(nitrometil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno (5 g) en MeOH (100 mL) se le añadió Pd/C al 10 % y la reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un balón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis por TLC indicó el consumo del material de partida y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se separó en Et_2O , y se trató con HCl gaseoso a 0 °C por 10 minutos. El producto precipitado se recolectó por filtración al vacío y se secó para dar 4.0 g de sal de HCl del compuesto del título.

15

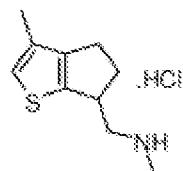
(h) Síntesis N-metil-1-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

25

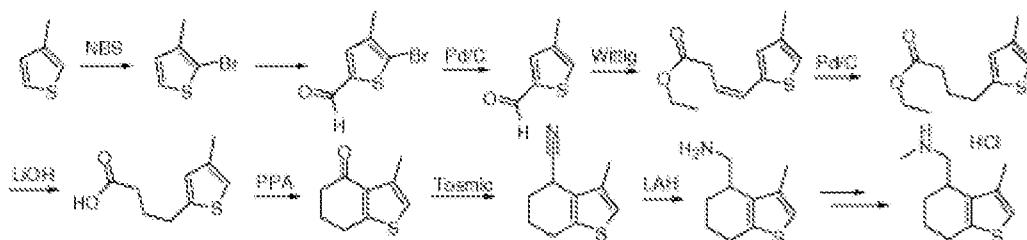
(i) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(3-metil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanamina



30

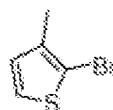
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(e).

26. Procedimiento General Z



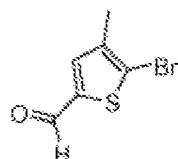
35

(a) Síntesis de 2-bromo-3-metiltiофено



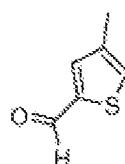
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

- 5 (b) Síntesis de 5-bromo-4-metiltiofen-2-carbaldehído



10 A una solución de 2-bromo-3-metiltiofeno (2.66 g, 15.0 mmol) en THF seco (10 mL) a -65 °C se le añadió gota a gota una solución de LDA (15.0 mmol). Después de agitar por 30 min, se añadió gota a gota DMF (3.0 g, 10.0 mmol) en THF seco (3 mL) y la reacción se agitó a -65 °C por 2 horas. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla inactivada se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhídrido. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

- 15 (c) Síntesis de 4-metiltiofen-2-carbaldehído



- 20 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V(e).

- (d) Síntesis de (Z)-etil 4-(4-metiltiofen-2-il)but-3-enoato



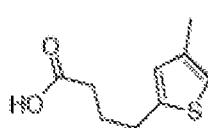
- 25 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

- (e) Síntesis de etil 4-(4-metiltiofen-2-il)butanoato



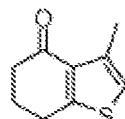
- 30 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V(e).

- (f) Síntesis de ácido 4-(4-metiltiofen-2-il)butanoico



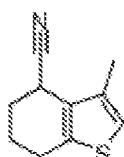
- 35 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

(g) Síntesis de 3-metil-6,7-dihidrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ona



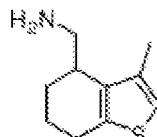
5 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

(h) Síntesis de 3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General W.

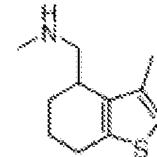
(i) Síntesis de (3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina



15 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General W.

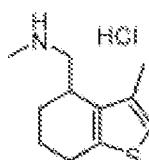
(j) Síntesis de N-metil-1-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina

20



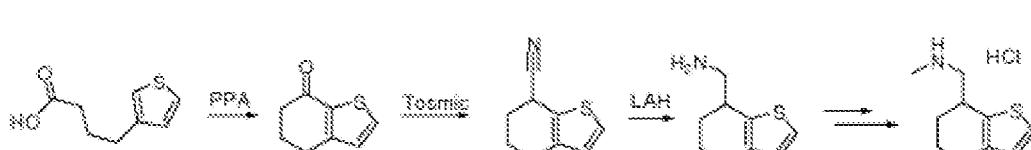
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

25 (k) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-4-il)metanamina



30 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

27. Procedimiento General AA

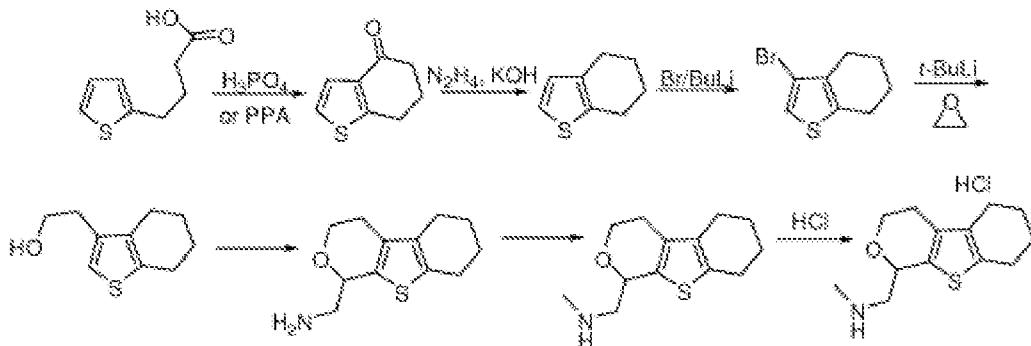


35 Los compuestos anteriores, ácido 4-(tiofen-3-il)butanoico, 5,6-dihidrobenzo[b]tiofeno-7(4H)-ona, 4,5,6,7-

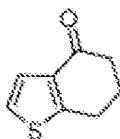
tetrahidrobenzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina, y N-metil-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina, se sintetizaron de conformidad con el Procedimiento General Z. La sal de HCl de N-metil-1-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-7-il)metanamina se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

5

28. Procedimiento General BB



10 (a) Síntesis de 6,7-dihidrobenzo[b]tiofen-4(5H)-ona



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con los procedimientos generales Q y Z.

15

(b) Síntesis de 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno



20

Se sometió a reflujo una mezcla del material de partida (4.93 mmol), etilenglicol (3.6 mL), KOH al 88 % (0.55 g, 9.8 mol), e hidrato de hidrazina al 85 % (0.62 mL) por aproximadamente media hora. Después se retiró el condensador para permitir que el licor acuoso se evaporara. La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó aproximadamente 200 °C. Después de que la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La solución de éter combinada se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna.

25

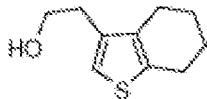
(c) Síntesis de 3-bromo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno



30

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General T.

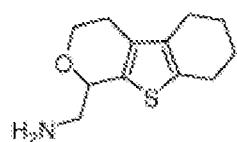
(d) Síntesis de 2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-3-il)etanol



35

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General P.

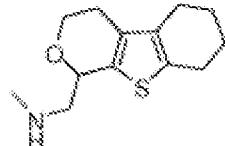
(e) Síntesis de 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno[2,3-c]piran-7-il)amina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General B.

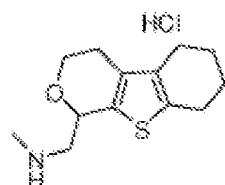
5

(f) Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thiopheno[2,3-c]piran-7-il)metanamina



10 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O(g, h).

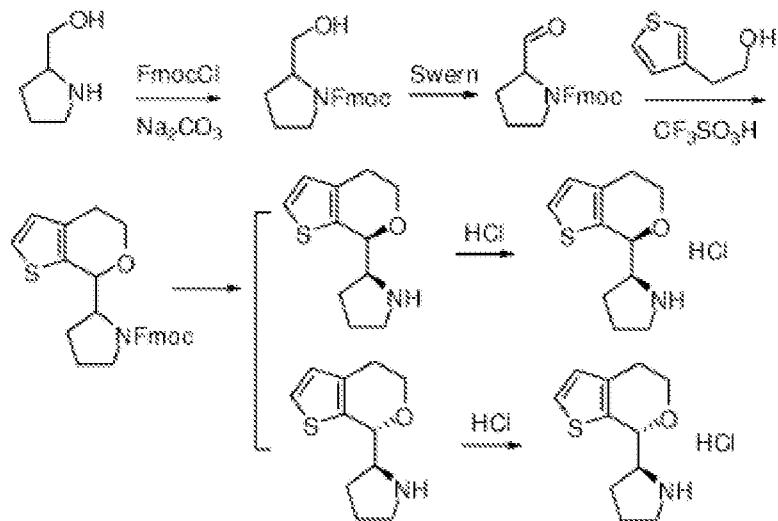
(g) Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]thiopheno[2,3-c]piran-7-il)metanamina



15

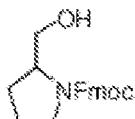
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(e).

29. Procedimiento General CC



20

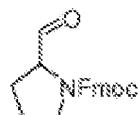
(a) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)methyl 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O mediante el uso de

pirrolidin-2-ilmetanol como material de partida.

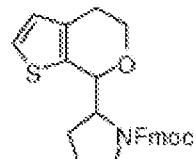
(b) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-formilpirrolidina-1-carboxilato



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

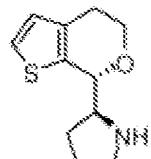
(c) Síntesis de (S)-(9H-fluoren-9-il)metil 2-((R)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina-1-carboxilato



10

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General B. Los productos diasteroméricos se separaron en esta etapa mediante RP-HPLC.

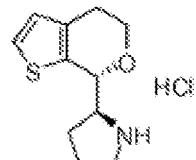
(d) Síntesis de (S)-2-((R)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina



15

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(d).

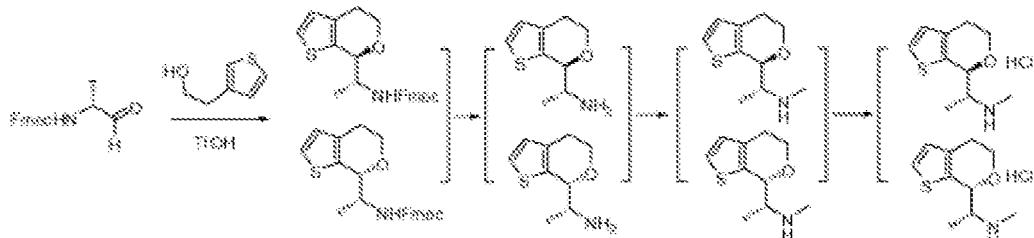
(e) Síntesis de la sal de HCl de (S)-2-((R)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)pirrolidina



20

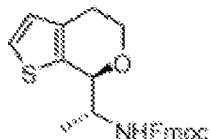
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N(d).

30. Procedimiento General DD



25

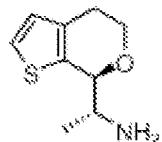
(a) (9H-fluoren-9-il)metil (R)-1-((S)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)etilcarbamato



30

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

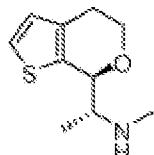
(b) (R)-1-((S)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)etanamina



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

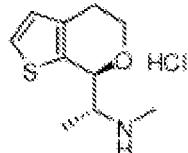
(c) Síntesis de (R)-1-((S)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metiletanamina



10

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

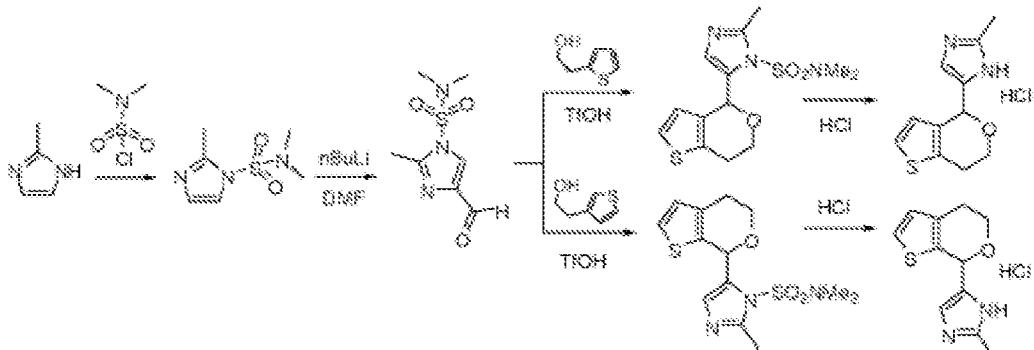
(d) Síntesis de la sal de HCl de (R)-1-((S)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metiletanamina



15

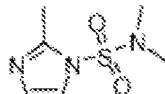
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

31. Procedimiento general EE



20

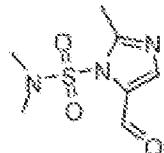
(a) Síntesis de N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con J. Org. Chem. 1989, 54, 1256.

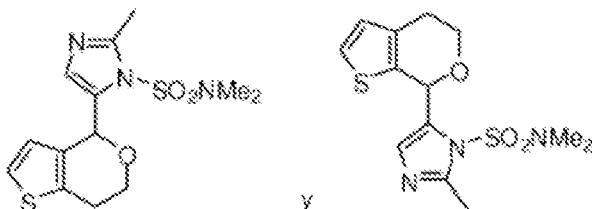
25

(b) Síntesis de 5-formil-N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Y.

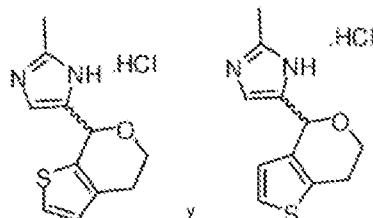
(c) Síntesis de 5-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazo-1-sulfonamida y 5-(5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A y B.

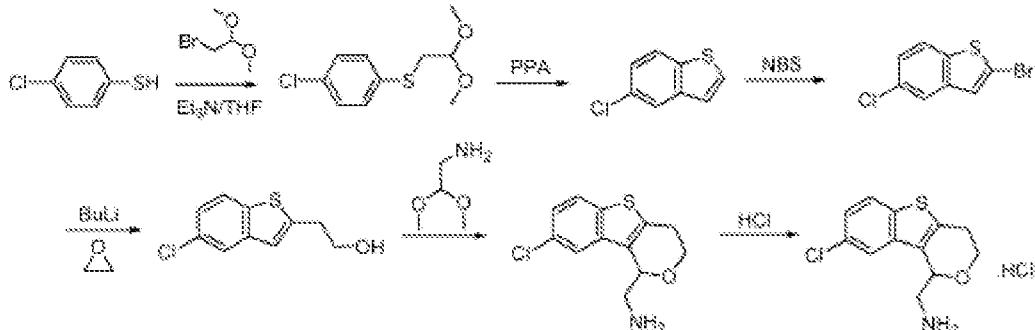
(d) Síntesis de la sal de HCl de 5-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazo-1-sulfonamida y 5-(5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N,N,2-trimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida



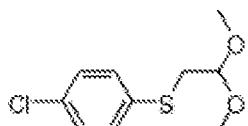
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General J(e).

15

32. Procedimiento General FF



(a) Síntesis de (4-clorofenil)(2,2-dimetoxietil)sulfano



20

A una solución de 4-clorobencenotiol (13 mmol) y Et₃N (1.4 g, 13 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente se le añadió 2-bromo-1,1-dimetoxietano (2.36 g, 13 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 minutos, se vertió la mezcla de reacción en agua (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

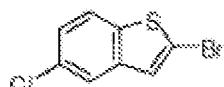
(b) Síntesis de 5-clorobenzo[b]tiofeno



30

El compuesto del título se sintetizó en presencia de PPA de conformidad con el Procedimiento General Q(e).

(c) Síntesis de 2-bromo-5-clorobenzo[b]tiofeno

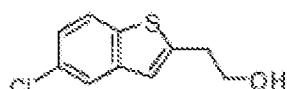


5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

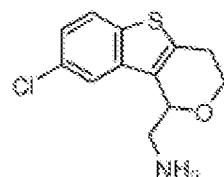
(d) Síntesis de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanol

10



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A(a).

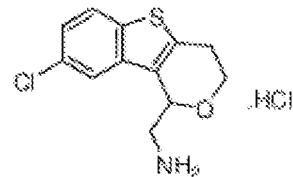
15 (e) Síntesis de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen[3,2-c]piran-4-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General A(b).

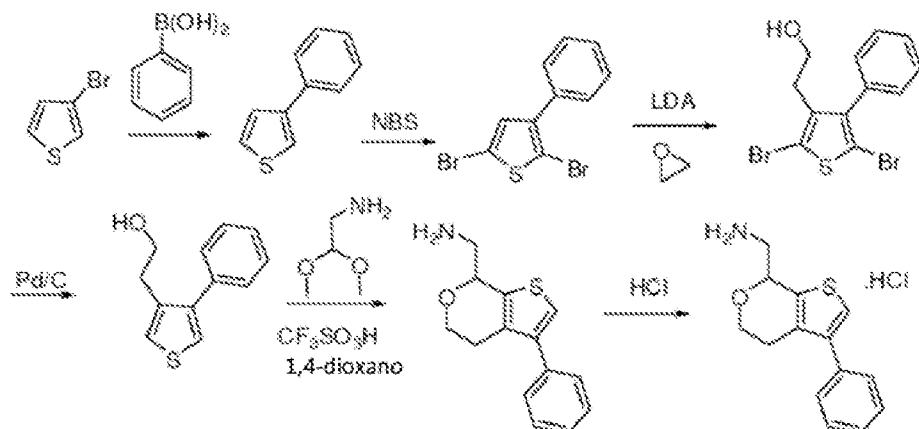
20

(f) Síntesis de la sal de HCl de 2-(5-clorobenzo[b]tiofen[3,2-c]piran-4-il)metanamina

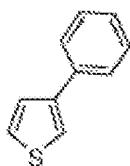


25 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

33. Procedimiento General GG

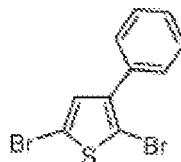


30 (a) Síntesis de 3-feniltiofeno



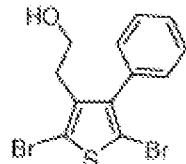
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General U.

- 5 (b) Síntesis de 2,5-dibromo-3-feniltiofeno



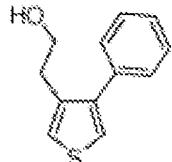
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

- 10 (c) Síntesis de 2,5-dibromo-3-etil-4-feniltiofeno



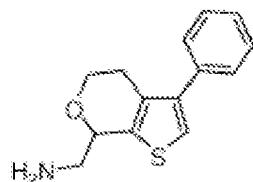
15 A una solución de 2,5-dibromo-3-feniltiofeno (2.54 g, 8.0 mmol) en THF seco (30 mL) a -65 °C se le añadió gota a gota LDA (8.8 mmol). Después de agitar por 30 min a -65 °C, se añadió oxirano (20.0 mmol) y la reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se calentó después hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

- 20 (d) Síntesis de 2-(4-feniltiofen-3-il)etanol



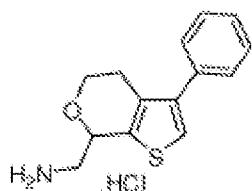
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V.

- 25 (e) Síntesis de N-metil-1-(3-fenil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metanamina



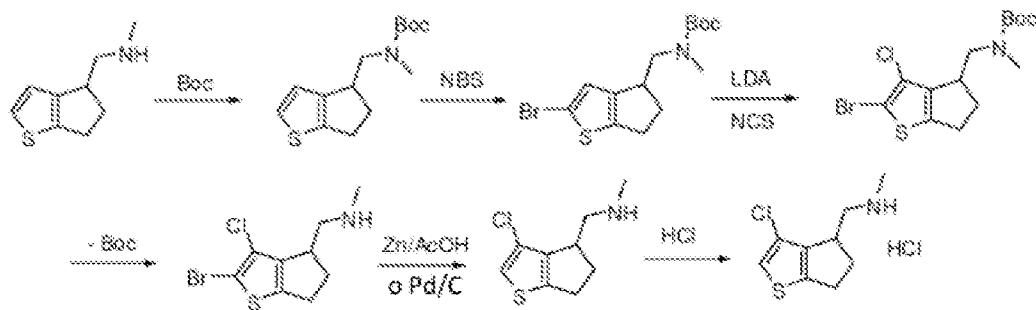
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General B.

- 30 (f) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-1-(3-fenil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metanamina

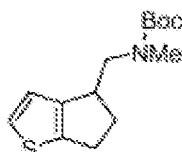


El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

5 34. Procedimiento general HH



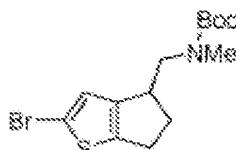
(a) Síntesis de terc-butil(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil(metil)carbamato



10

El compuesto del título se protegió con Boc a partir de la amina secundaria apropiada de conformidad con el Procedimiento General M.

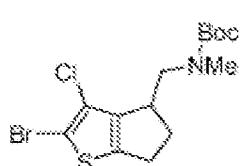
(b) Síntesis de terc-butil(2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil(metil)carbamato



15

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V.

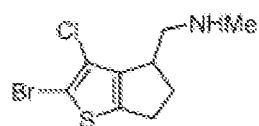
(c) Síntesis de terc-butil (2-bromo-3-cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)metil(metil)carbamato



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V.

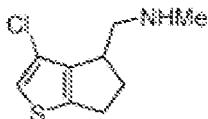
25

(d) Síntesis de 1-(2-bromo-3-cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmelanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General J.

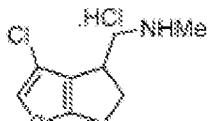
(e) Síntesis de 1-(3-cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmelanamina



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V.

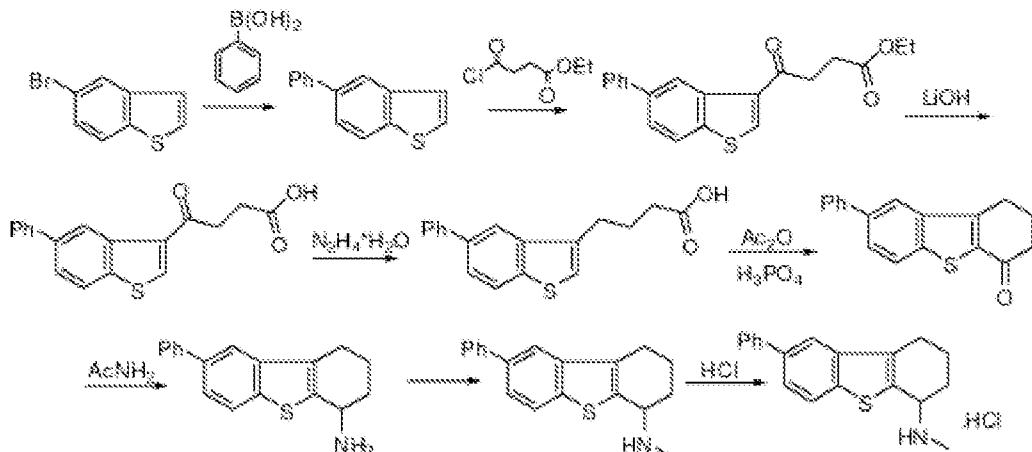
(f) Síntesis de la sal de HCl de 1-(3-cloro-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)-N-metilmelanamina



10

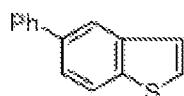
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

35. Procedimiento general II



15

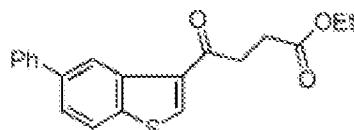
(a) Síntesis de 5-fenilbenzo[b]tiofeno



20

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S(c).

(b) Síntesis de etil 4-oxo-4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanoato

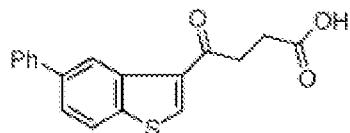


25

A una solución de 5-fenilbenzo[b]tiofeno (1.05 g, 5.0 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL) a 0 °C se le añadió etil 4-cloro-4-oxobutanoato (0.9 g, 21.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos. Se añadió $SnCl_4$ (2.3 mL, 6.0 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl (50 mL, 3 M) y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

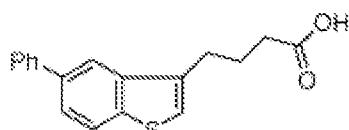
30

(c) Síntesis de ácido 4-oxo-4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanoico



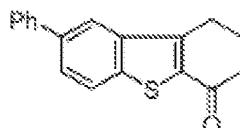
5 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General Q.

(d) Síntesis de ácido 4-(5-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)butanoico



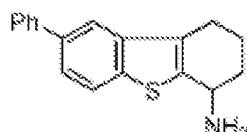
10 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General BB.

(e) Síntesis de 8-fenil-2,3-dihidrodibenzo[b,d]tiofen-4(1H)-ona



15 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General BB.

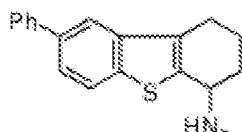
(f) Síntesis de 8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina



20 A una solución de 8-fenil-2,3-dihidrodibenzo[b,d]tiofen-4(1H)-ona (0.28 g, 1,0 mmol, 1 eq), acetato de amonio (0.77 g, 10 eq) en MeOH (20mL) se le añadió NaBH3CN (160 mg, 2.5 eq) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó por 20 horas. Después se eliminó el disolvente, se diluyó con NaHCO3 saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4. Despues de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (64 mg, 23 %).

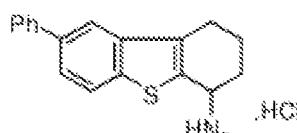
25

(g) Síntesis de N-metil-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina



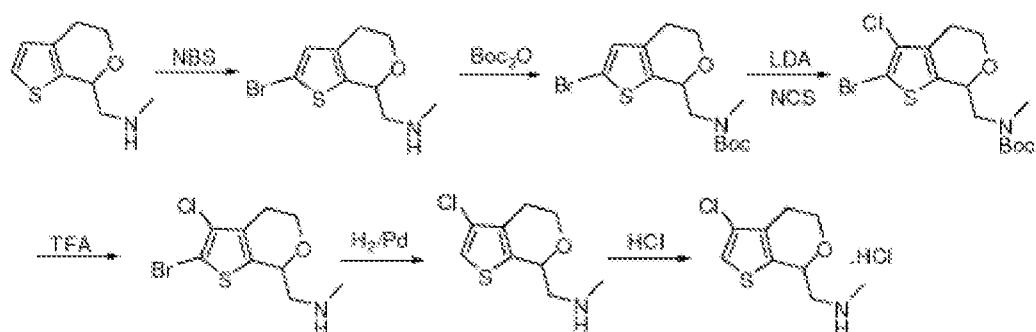
30 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General O.

(h) Síntesis de la sal de HCl de N-metil-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidrodibenzo[b,d]tiofen-4-amina

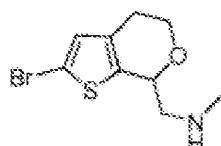


35 El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

36. Procedimiento general JJ



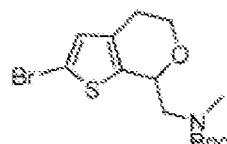
(a) Síntesis de 1-(2-bromo-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina



5

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General S.

(b) Síntesis de terc-butil (2-bromo-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metil(metil)carbamato

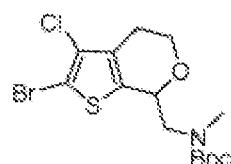


10

El compuesto del título se protegió con Boc de conformidad con el Procedimiento General M.

(c) Síntesis de terc-butil (2-bromo-3-cloro-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)metil(metil)carbamato

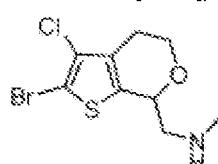
15



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General HH.

20

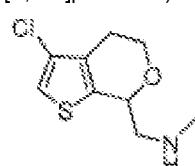
(d) Síntesis de 1-(2-bromo-3-cloro-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General J(e).

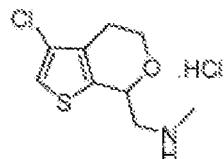
25

(e) Síntesis de 1-(3-cloro-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina



El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General V(e).

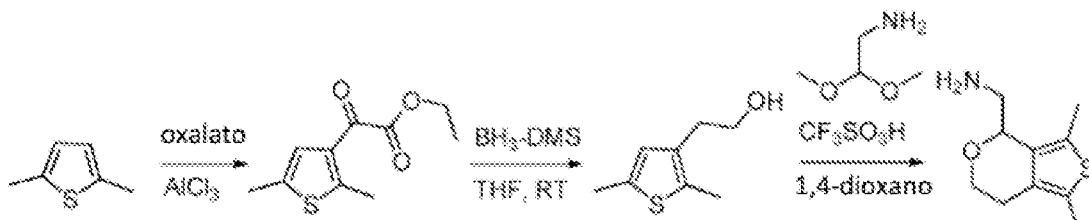
(f) Síntesis de la sal de HCl de 1-(3-cloro-5,7-dihidro-4H-tieno [2,3-c]piran-7-il)-N-metilmetanamina



5

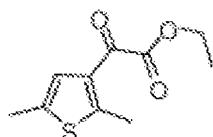
El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General N.

37. Procedimiento General KK



10

(a) Síntesis de etil 2-(2,5-dimethyltiofen-3-il)-2-oxoacetato

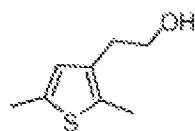


15

A una solución de AlCl_3 (29.5 g, 221 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL) se le añadió 2,5-dimetil tiofeno (6.2 g, 55 mmol) seguido de etil 2-cloro-2-oxoacetato (15.1 g, 110 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, momento en el que la mezcla de reacción se filtró, se diluyó cuidadosamente con H_2O y se extrajo con EtOAc. La eliminación de los materiales volátiles proporcionó un material crudo mayormente puro, que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

20

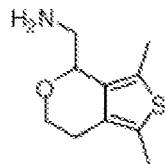
(b) Síntesis de 2-(2,5-dimethyltiofen-3-il)etanol



25

Se redujo el etil 2-(2,5-dimethyltiofen-3-yl)-2-oxoacetato a temperatura ambiente mediante el uso de un exceso de $\text{BH}_3\text{-DMS}$ en THF por 18 horas. Los protocolos de tratamiento estándar y la purificación por cromatografía en columna sobre sílice proporcionaron el producto alcohólico deseado.

(c) Síntesis de (1,3-dimetil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,4-c]piran-4-il)metanamina



30

El compuesto del título se sintetizó de conformidad con el Procedimiento General D.

B. Procedimiento General CS (Separación Quiral)

35

La separación quiral en fase normal de los compuestos racémicos descritos en la presente descripción se llevó a cabo mediante el uso de columnas AS, AD, OJ y OD de Chiral Technologies y el sistema de solvente especificado.

Se usaron las siguientes abreviaturas:

IHD 5 = 5 % de isopropanol/95 % de hexanos/0.1 % de dietilamina;
 IHD 10 = 10 % de isopropanol/90 % de hexanos/0.1 % de dietil amina;
 MEHD 5 = 2.5 % de Metanol/2.5 % de etanol/95 % de hexanos/0.1 % de dietilamina; y
 MEHD 2.5 = 1.25 % de etanol/1.25 % de metanol/97.5 % de hexanos/0.1% de dietilamina.

5 El Enantiómero de Movimiento más Rápido (FME) fue el enantiómero de elución más temprana y el Enantiómero de Movimiento más Lento (SME) fue el enantiómero de elución más tardía. Cuando las aminas primarias o secundarias libres descritas en la presente descripción no eran separables por cromatografía en columna, estas se protegieron de manera N-BOC o N-TROC mediante el uso de métodos estándares y luego 10 se separaron por cromatografía en columna, lo que típicamente mejoró la separación. Despues de la separación de las aminas protegidas, los grupos protectores se eliminaron mediante el uso de métodos estándares (por ejemplo, HCl para el BOC, polvo de Zn/NH₄Cl para el TROC).

15 La separación quiral por SFC (cromatografía de fluido de CO₂ supercrítico) se realizó mediante el uso de la columna especificada y los flujos totales de CO₂ y de cosolvente estaban entre 60 y 80 g/minuto.

C. Compuestos

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el uso de los procedimientos generales anteriores.

20 Los compuestos 1-88, 90-127 y 130-311 no son de acuerdo con la invención y son solo para fines de referencia.

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
1		HCl		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J= 16.0 Hz, 1H).
2		HCl	CS; derivado BOC del compuesto 1 fue FME con OD e IHD 5	¹ H RMN (CD ₃ OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J= 16.0 Hz, 1H).
3		HCl	CS; derivado BOC del compuesto 1 fue SME con OD e IHD 5	¹ H RMN (CD ₃ OD): 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J= 16.0 Hz, 1H).
4		HCl		A LC-MS (método de 6 min): 0.24 minutos, M ⁺ 184 @ 0.26 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): 7.30 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).
5		HCl		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
6		HCl	A	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.22 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.50 Hz, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 2.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H).
7		HCl	A	LC-MS (método de 3.0 min): 0.98 minutos, M ⁺ 220 ; ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.00 (m, 2H).
8		HCl	A	LC-MS (método de 3.0 min): 1.00 minutos, M ⁺ 234 ; ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).
9		HCl	A	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 8.22 (br s, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
10		HCl	A	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.07 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.94-4.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.46-3.42 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.24-1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
11		HCl	A	¹ H RMN (DMSO-d ⁶ + D ₂ O): δ 7.02 (s, 1H), 4.81-4.78 (dd, J ₁ = 2.1 Hz, J ₂ = 6.5 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.35-3.29 (dd, J ₁ = 2.9 Hz, J ₂ = 13.3 Hz, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H).
12		HCl	A	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.26 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.98-4.94 (dd, J ₁ = 1.8 Hz, J ₂ = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.47-3.36 (d, J = 29.1 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
13		HCl	F	GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (d, J = 12.43 Hz, 1H), 3.13-2.72 (m, 5H), 1.25-1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).
14		FB	F	GC-MS m/z 211 (M ⁺); ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.12-7.11 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.85-4.82 (dd, J ₁ = 2.04 Hz, J ₂ = 8.82 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 14.80 Hz, 3H).
15		FB	F	¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.12-7.10 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 6.79-6.78 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.82-4.79 (dd, J ₁ = 2.34 Hz, J ₂ = 9.18 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).
16		HCl	F	GC-MS m/z 209 (M ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.35 (br s, 1H), 9.03 (br s, 9.03, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 5.08-5.05 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (d, J = 12.82 Hz, 1H), 3.22-3.14 (t, J = 11.65 Hz, 1H), 2.96-2.72 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H).
17		FB	F	GC-MS m/z 223 (M ⁺); ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.10-7.08 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, J = 4.95 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H).
18		FB	F	¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
19		FB		F GC-MS m/z 251 (M ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 7.28-7.27 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 4.68-4.64 (t, J = 5.82 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 8H), 1.55 (s, 8H).
20		HCl		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
21		HCl		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
22		formato		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.14 (apd, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.85 (dr, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.04-2.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).
23		HCl		A ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 8.18 (br s, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.84-4.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.95-2.66 (m, 5H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.04-0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3H).
24		HCl		A ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.11 (br s, 1H), 9.69 (br, s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.95-4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 3H).
25		HCl		A ¹ H RMN (DMSO-d ⁶ + D ₂ O): δ 7.59-7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.38 (t, 3H), 7.32-7.27 (t, 1H), 4.90-4.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.45-3.40 (dd, J ₁ = 2.8 Hz, J ₂ = 13.3 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 2H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
26		HCl	A	¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9.01 (br s, 1H), 8.69 (br, s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.53-2.48 (t, J = 5.31 Hz, 3H).
27		HCl	CS; FME de separación LC-MS (método de 6 minutos en SFC del compuesto 4 el instrumento lab 209): 0.24 protegido por BOC, minutos, M ⁺ 184 @ 0.26 min.; ¹ H usando isocrático 10% RMN (CD ₃ OD): δ 7.30 (d, J = 5.50 [(1:1:2 MeOH:EtOH:H ₂ O, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), exanos (1% 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), isopropilamina)]) en CO ₂ 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, en un LUX-2 5 μ de 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 entrada y flujo de 60 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).	
28		HCl	CS; SME de separación LC-MS (método de 6 min): 0.24 SFC del compuesto 4 minutos, M ⁺ 184 @ 0.26 min.; ¹ H protegido por BOC, RMN (CD ₃ OD): δ 7.30 (d, J = 5.50 usando isocrático 10% Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.50 Hz, 1H), [(1:1:2 MeOH:EtOH:H ₂ O, 5.00 (dd, J = 2.57, 8.80 Hz, 1H), exanos (1% 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, isopropilamina)]) en CO ₂ 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.28-3.21 en un LUX-2 5 μ de (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.84-entrada y flujo de 60 2.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H). g/min	
29		HCl	A ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 8.14 (br s, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 (d, J = 0.8 Hz, 3H).	
30		HCl	A ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 8.06 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J ₁ = 3.5 Hz, J ₂ =9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).	
31		HCl	A ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 7.96 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.92-4.90 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09-3.08 (d, J = 3.96 Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.43-2.38 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 7.31 Hz, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
32		HCl	A	¹ H RMN (DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 7.46-7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 5.27-5.24 (d, J = 8.49 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.47-2.46 (d, J = 2.85 Hz, 1H).
33		HCl	A	GC-MS m/z 197 (M ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 4.95-4.91 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.30-3.28 (d, J = 5.01 Hz, 2H), 2.76-2.72 (t, J = 5.33 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
34		HCl	A	LC-MS (método de 6 min): 0.48 minutos, M ⁺ 184 @ 0.48 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.33-3.00 (m, 1H), 3.16 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.76 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).
35		HCl	A	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.17-1.18 (m, 4H).
36		HCl	B	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.77 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H).
37		formato	E	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).
38		HCl	L	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.44 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.86 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H).
39		HCl	L	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.42 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84 (t, J = 13.0, 1H), 3.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
40		HCl	A	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J = 1.5, 5.5$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.00 (dt, $J = 1.5, 5.5$ Hz, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.27 (tq, $J = 4.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J = 2.0, 14.0$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).
41		HCl	CS: FME de separación del Compuesto 7, en AD con IHD 10	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 1.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
42		HCl	CS: PYME de separación del Compuesto 7, en AD con IHD 10	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 1.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.91 (m, 2H).
43		HCl	CS; FME del Compuesto 20 en AD con MEHD 5	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, $J = -6.8$ Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).
44		HCl	CS: FME of N-Troc deriv. en OD con IHD 5	^1H RMN (CD_3OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 8.06, 13.2$ Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
45		HCl	CS: SME de deriv. N-Troc en OD con IHD 5	^1H RMN (CD_3OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.93, 13.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 8.06, 13.2$ Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
46		HCl	CS; SME del Compuesto 20 en AD con MEHD 5	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 3H), 3.38 (d, $J = -6.8$ Hz, 1H), 2.89 (brs, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).

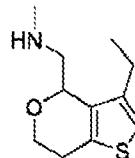
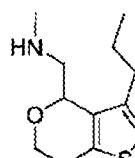
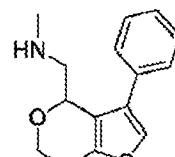
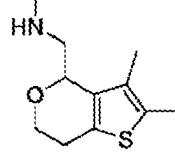
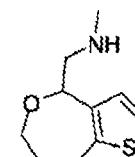
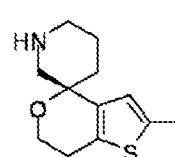
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
47		HCl		J LC-MS m/z 247.2 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 8.83-8.81 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 8.38 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, J = 6.78 Hz, 2H), 5.02-5.00 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 3H).
48		HCl		J LC-MS m/z 261.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.61 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.84-8.82 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 5.16-5.13 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, J = 5.19 Hz, 3H).
49		HCl		J LC-MS m/z 247.2 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.11 (br s, 1H), 8.98-8.95 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 8.51-8.48 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 8.35 (br s, 3H), 7.94-7.86 (m, 2H), 4.99-4.97 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 3H).
50		HCl		J LC-MS m/z 261.2 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.37 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 5.10-5.08 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.61-2.58 (t, J = 5.31 Hz, 3H).
51		HCl		I LC-MS m/z 247.2 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 8.87-8.85 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.22 (br s, 3H), 8.09-8.07 (d, J = 6.69 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H).
52		HCl		I LC-MS m/z 261.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ⁶): δ 9.72 (br s, 1H), 8.88-8.86 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 6.75 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 5.77-5.73 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.42-2.41 (t, J = 5.28 Hz, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
53		HCl	I	LC-MS m/z 247.2 (MH^+); 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.97-8.96 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 8.84-8.83 (d, J = 4.53 Hz, 1H), 8.54-8.51 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 8.07-7.95 (dd, J_1 = 5.49 Hz, J_2 = 8.01 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.50-5.47 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H).
54		HCl	I	LC-MS m/z 261.3 (MH^+); 1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.26 (br s, 1H), 8.90-8.89 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 8.79-8.77 (dd, J_1 = 1.22 Hz, J_2 = 5.27 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.39-8.36 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, J_1 = 5.43 Hz, J_2 = 7.83 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.59-5.56 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.35 (t, J = 5.28 Hz, 3H).
55		HCl	H	LC-MS m/z 253.3 (MH^+); 1H RMN (DMSO- d_6 + D ₂ O): δ 4.69-4.67 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.28-3.22 (dd, J_1 = 2.52 Hz, J_2 = 13.30 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.56 (s, 5H), 1.47-1.46 (m, 2H).
56		HCl	H	LC-MS m/z 277.3 ($M+ Na^+$); 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.01 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 4.74-4.72 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 5H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 5H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H).
57		HCl	CS; FME de separación 1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.54 (s, 1H), SFC del Compuesto 5, 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, usando isocrático 25% 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), [(75:25 MeOH:iPrOH 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), (2% isopropilamina)] en 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), CO ₂ en un ChiralPak 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), AD-H y flujo de 60 g/min 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).	
58		HCl	CS; PYME de 1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.54 (s, 1H), separación SFC del 4.91-4.85 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, Compuesto 5, usando 1H), 3.80 (td, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), isocrático 25% [(75:25 3.47 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), MeOH:iPrOH (2% 3.20 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), isopropilamina)] en CO ₂ 2.93-2.88 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), en un ChiralPak AD-H y 2.71-2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 3H). flujo de 60 g/min	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
59		HCl		H LC-MS m/z 200.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.11 (s, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.76-4.73 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).
60		HCl		H LC-MS m/z 214.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.09 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.87-4.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H).
61		HCl		H LC-MS m/z 213.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆ + D ₂ O): δ 5.74 (s, 1H), 4.71-4.68 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H).
62		HCl		H LC-MS m/z 227.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.11 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.87-4.83 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 7H), 2.58-2.55 (m, 4H).
63		HCl		A ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).
64		HCl		A LC-MS m/z 184.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.04 (s, 3H), 7.36-7.34 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.76-4.74 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).
65		HCl		A LC-MS m/z 207.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 14.65 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.74-6.72 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 2H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
66		HCl	CS; FME de separación del Compuesto 21 en OJ con 2.5% MEHD	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
67		HCl	CS; PYME de separación del Compuesto 21 en OJ con 2.5% MEHD	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.08 (apt, J = 2.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H).
68		HCl	G	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 2.0 Hz, 1H).
69		HCl	G	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 2.0, 6.0 Hz, 1H).
70		HCl	F	LC-MS m/z 238.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.57 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 9.62 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 4H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, J = 16.44 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 4H).
71		HCl	F	LC-MS m/z 252.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 10.36 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.07-5.04 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.23-1.18 (t, J = 7.49 Hz, 3H).
72		HCl	CS: FME de separación del Compuesto 17, en OJ con IHD 5 @ 0.56 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.28 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 9.90, 12.8 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H). LC-MS (método de 6 min): amplio pico en 0.23-0.67 minutos, M ⁺ 224	LC-MS (método de 6 min): amplio pico en 0.23-0.67 minutos, M ⁺ 224

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
73		HCl	CS: PYME de LC-MS (método de 6 minutos en separación del el instrumento lab 209): amplio Compuesto 17, en OJ pico en 0.23-0.67 minutos, M ⁺ 224 con IHD 5 @ 0.56 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.28 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 9.90, 12.8 Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 4H).	
74		HCl	F LC-MS (método de 6 min): 2.24 minutos, M ⁺ 240 @ 2.25 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.30 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 2.57, 10.3 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 2.93, 13.2 Hz, 1H), 3.70-3.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H).	
75		HCl	CS; FME de separación LC-MS (método de 6 minutos): 1.6 SFC del Compuesto 10, min, M ⁺ 212 @ 1.71 min; ¹ H RMN usando isocrático 18% (CD ₃ OD): δ 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, J [(25:75 MeOH:iPrOH = 8.43 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), (0.5% isopropilamina)]) 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = en CO ₂ en un RegisPack 2.93, 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 5 μ y flujo de 80 g/min 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).	
76		HCl	CS; PYME de LC-MS (método de 6 minutos): 1.6 separación SFC del min, M ⁺ 212 @ 1.71 min; ¹ H RMN Compuesto 10, usando (CD ₃ OD): δ 6.59 (s, 1H), 4.91 (d, J isocrático 18% [(25:75 = 8.43 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), MeOH:iPrOH (0.5% 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = isopropilamina)])] en CO ₂ 2.93, 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, en un RegisPack 5 μ y 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79 (q, flujo de 80 g/min 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).	
77		HCl	C ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.5, 10.0 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 5.0, 12.5 Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H).	
78		HCl	A LC-MS m/z 198.3 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.11 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.05-5.03 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.61-2.59 (d, J = 1.68 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
79		HCl	A	LC-MS m/z 212.3 (MH^+); ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.16 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07-5.05 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.40 Hz, 3H).
80		HCl	A	LC-MS m/z 226.0 (MH^+); ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.99 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.04-5.01 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.40 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 0.97-0.92 (t, J = 7.31 Hz, 3H).
81		HCl	A	LC-MS m/z 260.3 (MH^+); ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 7.55-7.39 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.80-2.75 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 12.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).
82		HCl	A	LC-MS m/z 212.3 (MH^+); ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.10 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 4.98-4.95 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
83		HCl	C	^1H RMN (CD ₃ OD): δ 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 3.0, 10.5 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 2.5, 12.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).
84		HCl	CS; FME de separación	^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.59 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
85		HCl	CS; PYME de ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.59 (s, 1H), separación del 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.33-3.24 Compuesto 63 en AS (m, 3H), 3.05 (dt, J = 3.0, 13.0 Hz, con IHD 10 1H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H).	
86		HCl	F LC-MS (método de 6 minutos): 1.85 min, M ⁺ 221 @ 1.83 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 2.57, 14.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 6.60, 14.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H).	
87		HCl	H ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 4.64 (dd, J = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 3.5, 11.5 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.87 (td, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.5, 13.0 Hz, 1H), 3.30 (bs, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.96-1.89 (td, J = 5.0, 12.5 Hz, 1H).	
88		HCl	H LC-MS (método de 6 min): 0.28 minutos, M ⁺ 213 @ 0.33 min.; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 4.61 (dd, J = 3.0, 10.0 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.86 (td, J = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.92 (td, J = 4.0, 13.0 Hz, 1H).	
89		HCl	B LC-MS (método de 6 min): 0.27-0.45 min, M ⁺ 184 @ 0.38 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H).	
90		HCl	F LC-MS (método de 6 min): 1.37 min, M ⁺ 226 @ 1.44 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.60 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.27 (t, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
91		HCl	A	LC-MS m/z 224.3 (MH^+); 1H RMN (DMSO- d_6 + D ₂ O): δ 6.75 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.22-1.17 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
92		HCl	A	LC-MS m/z 238.3 (MH^+); 1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.04 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.93-3.89 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.24-1.19 (t, J = 7.52 Hz, 3H).
93		HCl	D	1H RMN (CD ₃ OD): δ 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.71 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 2.5, 13.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 7.5, 13.0 Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).
94		HCl	CS; FME de separación del Compuesto 30, en columna AD con MEHD	LC-MS (método de 6 min): 0.49-1.01 min, M ⁺ 198 @ 0.73 min; 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J ₁ = 3.5 Hz, J ₂ = 9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).
95		HCl	CS; PYME de separación del Compuesto 30, en columna AD con MEHD	LC-MS (método de 6 min): 0.49-1.01 min, M ⁺ 198 @ 0.73 min; 1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.06 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97-4.93 (dd, J ₁ = 3.5 Hz, J ₂ = 9.1 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J = 7.41 Hz, 3H).
96		HCl	K	LC-MS (método de 6 min): 0.37 min, M ⁺ 187 @ 0.35 min.; 1H RMN (CD ₃ OD): δ 7.27 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 8.43, 12.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
97		HCl	D	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.936-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H).
98		HCl	C	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.50 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 4.0, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H).
99		HCl	C	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.51 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H).
100		HCl	C	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.53 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.2, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.2, 0.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.24 (t, J = 3H).
101		HCl	C	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.54 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 4.31 (dt, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 3.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 4.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.25 (t, J = 1.9 Hz, 3H).
102		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 10.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 5.06-5.05 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
103		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 9.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.89-4.88 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.14-1.84 (m, 4H).
104		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 8.39 (s, 3H), 7.40-7.38 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.99-4.98 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 4.27-4.22 (dd, J = 11.24 Hz, 5.12 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (d, J = 6.69 Hz, 3H).
105		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 7.84 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.71-4.70 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
106		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 7.59 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 7.01-6.99 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 6H).
107		HCl	N	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ □ δ 7.33-7.31 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 6H).
108		HCl	O	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 8.16 (s, 3H), 7.41-7.40 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 6.98-6.97 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.50 (dd, J = 10.85 Hz, 3.20 Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
109		HCl		○ LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ □ δ 7.34-7.32 (dd, J = 5.03 Hz, 5.03 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.34 Hz, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, 2.94 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
110		HCl		○ LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 8.25-8.21 (brs, 3H), 7.40-7.39 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.25-7.23 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H).
111		HCl		○ LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 9.03 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, J = 4.51 Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, J = 3.92 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.01 (m, 4H).
112		HCl		○ LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 7.86 (s, 3H), 7.37-7.36 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.05-7.04 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.10-4.05 (dd, J = 11.49 Hz, 4.71 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H).
113		HCl		○ LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 9.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 4H).
114		HCl		○ LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.85 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 4.83 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.61-3.54 (t, J = 10.24 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.54 (s, 2H).
115		HCl		○ LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 8.66 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.00-9.99 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H).

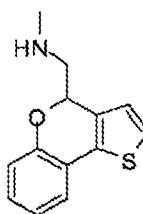
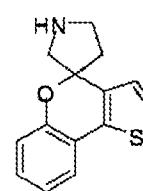
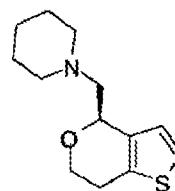
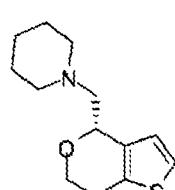
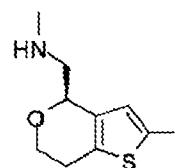
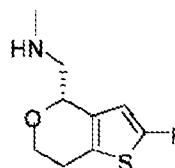
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
116		HCl	O	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.73 (s, 3H), 7.43-7.41 (d, J = 4.84 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 8H), 1.26 (s, 1H).
117		HCl	O	LC-MS: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.44 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.32 (m, 10H).
118		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.48-9.47 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, J = 3.54 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.89-4.87 (d, J = 5.31 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 4H).
119		HCl	N	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.94 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 5.05-5.04 (d, J = 2.07 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 4H).
120		HCl	P	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.19 (s, 3H), 4.89-4.86 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.99-1.98 (d, J = 2.14 Hz, 3H).
121		HCl	P	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.01-2.00 (d, J = 2.10 Hz, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
122		HCl	P LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 4.91-4.85 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H).	
123		HCl	P LC-MS: m/z 230 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 4.98-4.94 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 5H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.22-1.17 (t, J = 7.55 Hz, 3H).	
124		HCl	D ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.70 (td, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.0, 13.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 8.5, 13.0 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H) 2.69 (s, 3H).	
125		HCl	A LC-MS (método de 6 minutos): 1.17 min, M ⁺ 207 @ 1.1 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD-d ⁴): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).	
126		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.34 (d, J = separación SFC del 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, Compuesto 36, usando 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, isocrático 15% Metanol 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J en CO ₂ en un 4.6 x 100 = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), mm LUX Celulose 2 de 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, Phenomenex y flujo de 4 mL/min).	
127		HCl	CS; SME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.34 (d, J = separación SFC del 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.13 Hz, Compuesto 36, usando 1H), 5.06 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, isocrático 15% Metanol 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.38 (d, J en CO ₂ en un 4.6 x 100 = 13.2 Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), mm LUX Celulose 2 de 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, Phenomenex y flujo de 4 mL/min).	
128		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = separación SFC del 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.76 Hz, Compuesto 89 protegido 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 por Boc, usando (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), isopropanol en CO ₂ en 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), un 4.6 x 100 mm LUX 2.70-2.64 (m, 1H). Celulose 2 de Phenomenex y flujo de 80 g/min	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
129		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.36 (d, $J = 4.76$ Hz, separación SFC del 5.13 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 4.76$ Hz, Compuesto 89 protegido 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.27-4.22 por Boc, usando (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.49- isocrático 15% 3.45 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), isopropanol en CO_2 en 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), un 4.6 x 100 mm LUX 2.70-2.64 (m, 1H).	Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 80 g/min
130		HCl	CS; FME de la ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.11 (br s, separación SFC del 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), Compuesto 78 protegido 5.05-5.03 (d, $J = 6.63$ Hz, 1H), por Boc, usando 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, isocrático 43% (hexano: 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 isopropanol 99:1) en (m, 2H), 2.61-2.59 (d, $J = 1.68$ Hz, CO_2 en un 4.6 x 100 mm 3H), 2.13 (s, 3H).	Whelk-O1 de Regis y flujo de 80 g/min
131		HCl	CS; SME de la ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.11 (br s, separación SFC del 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), Compuesto 78 protegido 5.05-5.03 (d, $J = 6.63$ Hz, 1H), por Boc, usando 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, isocrático 43% (hexano: 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.83-2.74 isopropanol 99:1) en (m, 2H), 2.61-2.59 (d, $J = 1.68$ Hz, CO_2 en un 4.6 x 100 mm 3H), 2.13 (s, 3H).	Whelk-O1 de Regis y flujo de 80 g/min
132		HCl	CS; FME de la ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.16 (br s, separación SFC del 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), Compuesto 79, usando 5.07-5.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), isocrático 10% Hexano: 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, Isopropanol (1:1) en CO_2 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 en un 4.6 x 100 mm LUX (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 Cellulose 2 de (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.40$ Hz, Phenomenex y flujo de 4 3H).	mL/min
133		HCl	CS; SME de la ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.16 (br s, separación SFC del 1H), 8.58 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), Compuesto 79, usando 5.07-5.05 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), isocrático 10% Hexano: 4.05-3.97 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, Isopropanol (1:1) en CO_2 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.90-2.73 en un 4.6 x 100 mm LUX (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47-2.41 Cellulose 2 de (m, 2H), 1.22-1.17 (t, $J = 7.40$ Hz, Phenomenex y flujo de 4 3H).	mL/min
134		HCl	B LC-MS: m/z 184 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.98-4.96 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).	
135		HCl	B LC-MS: m/z 198 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.62-6.61 (s, $J = 0.95$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 5.09-5.06 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 5H), 2.40 (s, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
136		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.23 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 1.23-1.18 (t, J = 7.50 Hz, 3H).
137		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 6.64 (s, 1H), 5.02-5.00 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 5H), 1.21-1.16 (t, J = 7.56 Hz, 3H).
138		HCl	B	LC-MS: m/z 202 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.31-9.29 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-5.03 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 5H).
139		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
140		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.87 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.11-5.08 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.09 (s, 3H).
141		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.21 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 1.18-1.14 (t, J = 7.59 Hz, 3H).
142		HCl	B	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 7.08 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 6H), 1.19-1.14 (t, J = 7.49 Hz, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
143		HCl	Z	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 2.5, 3.0 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H).
144		HCl	Z	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (apt, J = 1.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
145		HCl	Q	LC-MS: m/z 154 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.10-7.98 (d, J = 9.68 Hz, 2H), 7.39-7.38 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H).
146		HCl	Q	LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.33-7.31 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 6.91-6.90 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H).
147		HCl	R	LC-MS: m/z 228 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.56-9.53 (d, J = 7.21 Hz, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 6.76-6.75 (d, J = 2.46 Hz, 1H), 3.96-3.92 (t, J = 5.45 Hz, 2H), 3.33-3.13 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
148		HCl	R	LC-MS: m/z 214 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 6.80-6.79 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 3.98-3.86 (t, J = 5.51 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.30-3.21 (m, 2H), 2.71-2.67 (t, J = 5.01 Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H).
149		HCl	T	LC-MS: m/z 218 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.65-5.63 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
150		HCl	T LC-MS: m/z 232 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.70-7.62 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.12-7.33 (dd, J = 7.47 Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.85-5.81 (dd, J = 9.36 Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	
151		HCl	S LC-MS: m/z 244 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 10.16-10.14 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H).	
152		HCl	CS; FME de la LC-MS (método de 6 minutos): separación SFC del 1.17 min, M ⁺ 238 @ 1.21 min; ¹ H Compuesto 18 RMN (CDCl ₃): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).	
153		HCl	CS; SME de la LC-MS (método de 6 minutos): separación SFC del 1.17 min, M ⁺ 238 @ 1.21 min; ¹ H Compuesto 18 RMN (CDCl ₃): δ 7.10-7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).	
154		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), Compuesto 69, usando isocrático 10% Metanol en CO ₂ en un mm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies y flujo de 4 mL/min	
155		HCl	CS; SME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), Compuesto 69, usando isocrático 10% Metanol en CO ₂ en un mm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies y flujo de 4 mL/min	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
156		HCl	CS; FME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).	
157		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 1H), 4.33 (dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.5, 12.5$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).	
158		HCl	K LC-MS (método de 6 minutos): 0.19 min, $\text{M}^+ 187 @ 0.38$ min; ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.28 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.57, 12.8$ Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H).	
159		HCl	CS; FME de la LC-MS (método de 6 minutos): separación SFC del 2.03 min, $\text{M}^+ 224 @ 2.13$ min; ^1H Compuesto 91 RMN (CD_3OD): δ 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.70$ Hz, 3H).	
160		HCl	CS; SME de la LC-MS (método de 6 minutos): separación SFC del 2.03 min, $\text{M}^+ 224 @ 2.13$ min; ^1H Compuesto 91 RMN (CD_3OD): δ 6.65 (s, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.70$ Hz, 3H).	
161		HCl	CS; FME de la LC-MS (método de 6 minutos): separación SFC del 1.42 min, $\text{M}^+ 207 @ 1.41$ min; ^1H Compuesto 125 RMN (CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.76$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
162		HCl	CS; SME de la separación SFC del Compuesto 125	LC-MS (método de 6 minutos): 1.42 min, M^+ 207 @ 1.41 min; ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H).
163		HCl	V	LC-MS: m/z 204 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.82-4.80 (d, J = 6.95 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 3H).
164		HCl	V	LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 6.84 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
165		HCl	V	LC-MS: m/z 238 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.45 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.56-3.51 (dd, J = 13.12 Hz, 2.68 Hz, 1H), 3.23-3.02 (dd, J = 13.10 Hz, 18.16 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H).
166		HCl	V	LC-MS: m/z 252 (MH^+); ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.55-3.52 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (s, 1H).
167		HCl	V	LC-MS: m/z 188 (MH^+); ^1H RMN (D_2O): δ 6.27-6.26 (d, J = 2.15Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H).
168		HCl	V	LC-MS: m/z 202 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.28 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 6.64-6.63 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
169		HCl	CS; FME de la separación SFC del Compuesto 139	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
170		HCl	CS; SME de la separación SFC del Compuesto 139	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.06 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.19-1.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).
171		HCl	CS; FME de la separación SFC del Compuesto 140, usando RMN (CD3OD): δ 6.99 (s, 1H), isocrático 10% Metanol: 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), Isopropanol (1:1) w/0.1% 1H, 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), Dietilamina en CO2 en un 4.6 x 100 mm Lux Hz, 1H, 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), Cellulose-2, (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 mL/min	(método de 6 minutos): LC-MS: m/z 198 @ 0.48 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.99 (s, 1H), isocrático 10% Metanol: 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), Isopropanol (1:1) w/0.1% 1H, 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), Dietilamina en CO ₂ en un 4.6 x 100 mm Lux Hz, 1H, 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), Cellulose-2, (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 mL/min
172		HCl	CS; SME de la separación SFC del Compuesto 140, usando RMN (CD3OD): δ 6.99 (s, 1H), isocrático 10% Metanol: 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), Isopropanol (1:1) w/0.1% 1H, 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), Dietilamina en CO ₂ en un 4.6 x 100 mm Lux Hz, 1H, 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), Cellulose-2, (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 mL/min	(método de 6 minutos): LC-MS: m/z 198 @ 0.48 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.99 (s, 1H), isocrático 10% Metanol: 5.12-5.09 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), Isopropanol (1:1) w/0.1% 1H, 3.86-3.80 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), Dietilamina en CO ₂ en un 4.6 x 100 mm Lux Hz, 1H, 2.74 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), Cellulose-2, (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 mL/min
173		HCl	CS; FME de la separación SFC del Compuesto 121, usando Etanol (1:1) en CO2 en Whelk-01 de Regis y flujo de 4 mL/min	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), Etanol (1:1) en CO ₂ en Whelk-01 de Regis y flujo de 4 mL/min
174		HCl	CS; SME de la separación SFC del Compuesto 121, usando Etanol (1:1) en CO2 en Whelk-01 de Regis y flujo de 4 mL/min	LC-MS: m/z 216 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.00-4.97 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), Etanol (1:1) en CO ₂ en Whelk-01 de Regis y flujo de 4 mL/min

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
175		HCl	Q LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.11 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.13-2.13 (d, J = 0.84 Hz, 3H).	
176		HCl	Q LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.44-2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).	
177		HCl	Y LC-MS: m/z 154 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.23 (s, 3H), 7.44-7.43 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 6.87-6.86 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.79-2.56 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H).	
178		HCl	Y LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.07-9.06 (m, 2H), 7.45-7.44 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, J = 4.86 Hz, 1H), 3.60-3.58 (d, J = 3.39 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H).	
179		HCl	Y LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.10 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.09-2.08 (d, J = 0.93 Hz, 3H).	
180		HCl	Z LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.27-7.26 (d, J = 3.99 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J = 4.23 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.77-1.72 (m, 9H), 1.38 (s, 1H).	
181		HCl	AA LC-MS: m/z 168 (MH ⁺); ¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.11-7.10 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.80-6.78 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05-1.71 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.44 (s, 2H).	
182		HCl	AA LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.26-7.24 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.320-2.07 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 2H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
183		HCl	AA	LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.15-7.14 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 4.09-4.05 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.59-3.55 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 6H), 1.50-1.43 (m, 2H).
184		HCl	Z	LC-MS: m/z 182 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.84 (s, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 4H).
185		HCl	Z	LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.74 (s, 1H), 2.95 (d, J = 11.86 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.45 (dd, J = 12.55 Hz, 6.96 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.30-2.26 (d, J = 13.27 Hz, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.182-2.179 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H).
186		HCl	Z	LC-MS: m/z 250 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.72 (s, 1H), 3.01-2.97 (d, J = 10.96 Hz, 1H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.72-1.49 (m, 8H).
187		HCl	B	LC-MS: m/z 195 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.42-7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90-6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.39-2.84 (m, 1H).
188		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.26-9.23 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 1H), 7.49-7.44 (dd, J = 8.75 Hz, 5.10 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.71-1.67 (m, 1H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
189		HCl	B	LC-MS: m/z 209 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 6.94 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).
190		HCl	B	LC-MS: m/z 223 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 6.89 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.44-3.39 (d, J = 13.56 Hz, 1H), 3.24-3.20 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.07-3.03 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H).
191		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □□□□□ □ δ 8.22-8.16 (d, J = 13.20 Hz, 3H), 4.90-4.86 (t, J = 12.15 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 2H).
192		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □□□□□ □ δ 9.39-9.36 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 8.70-8.64 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H).
193		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □□□□□□ □ δ 8.23 (s, 3H), 4.91-4.88 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H).
194		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □□□□□ □ δ 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 5.02-4.99 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 5H), 2.42-2.35 (m, 2H).
195		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ □ δ 8.09 (s, 3H), 4.88-4.85 (d, J = 9.81 Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H).

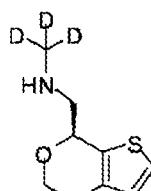
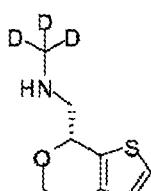
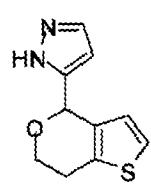
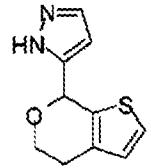
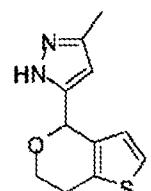
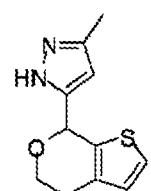
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
196		HCl	BB	LC-MS: m/z 252 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 4.91-4.89 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 3.88-3.87 (d, J = 4.74 Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).
197		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 5.02-5.00 (d, J = 5.72 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.36-1.68 (m, 3H), 1.66 (s, 4H).
198		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 5.06 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.68 (m, 4H).
199		HCl	BB	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.14 (s, 3H), 4.98-4.95 (d, J = 8.71 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
200		HCl	BB	LC-MS: m/z 224 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 5.09-5.05 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 4H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.39-3.10 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.60-2.57 (t, J = 2.57 Hz, 4H), 2.42-2.33 (m, 2H).
201		HCl	BB	LC-MS: m/z 238 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.30 (s, 3H), 4.96-4.93 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H).
202		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.82-9.80 (d, J = 4.11 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 6.96-6.74 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
203		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.01 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.22-5.21 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, J = 11.34 Hz, 5.31 Hz, 1H), 3.95(s, 1H), 3.75-3.66 (td, J = 11.34 Hz, 3.60 Hz, 1H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H).
204		HCl	CC	LC-MS: m/z 210 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.51-7.49 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 5.03-5.01 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 3H).
205		HCl	CC	LC-MS: m/z 210(MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 5.78 Hz, 1H), 6.94-6.92 (s, J = 5.16 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.25-4.19 (dd, J = 11.24 Hz, 5.45 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.74-3.66 (td, J = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H).
206		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.02-9.00 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 4.82-4.81 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 3H), 1.39-1.37 (d, J=6.96 Hz, 3H).
207		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.90 (s, 3H), 7.41-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 4.72-4.71 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 4.70-4.12 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 1.36-1.34 (d, J = 6.72 Hz, 3H).
208		HCl	N	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.38 (s, 3H), 7.43-7.39 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.70-6.98 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.97-4.22 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.13 Hz, J = 3.53 Hz, 1H), 2.97-2.50 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 0.91-0.88 (d, J = 6.72 Hz, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
209		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.24-9.14 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.42 Hz, 1H), 5.17-5.16 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.93-0.91 (d, J = 6.62 Hz, 3H).
210		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.41-2.37 (t, J = 5.42 Hz, 3H), 1.39-1.37 (d, J = 6.75 Hz, 3H).
211		HCl	N	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.20-9.10 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 6.94-6.72 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.74-3.65 (td, J = 11.18 Hz, 3.42 Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.92-0.90 (d, J = 6.66 Hz, 3H).
212		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.03 (s, 3H), 7.52-7.50 (dd, J = 0.58 Hz, J = 5.03 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.83-4.82 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 1.43-1.40 (d, J = 6.63 Hz, 3H).
213		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.42 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.11 Hz, J = 0.62 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 5.14-5.13 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (td, J = 11.12 Hz, 3.64 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.95 Hz, 3H).
214		HCl	DD	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.87 (s, 3H), 7.53-7.51 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.40-1.38 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

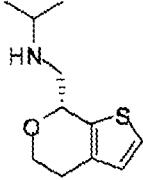
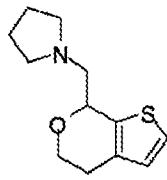
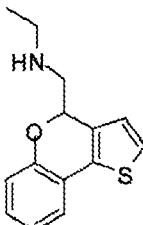
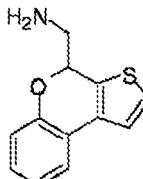
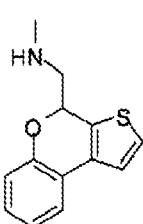
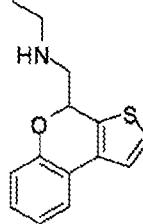
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
215		HCl	DD LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 8.32 (s, 3H), 7.51-7.49 (dd, J = 5.01 Hz, J = 0.57 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 4.25-4.20 (dd, J = 11.34 Hz, 4.98 Hz, 1H), 3.72-3.63 (td, J = 11.27 Hz, 3.51 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, J = 6.75 Hz, 3H).	
216		HCl	DD LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 9.09 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, J = 6.64 Hz, 3H).	
217		HCl	DD LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 9.42-9.17 (m, 2H), 7.50-7.49 (d, J = 4.85 Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 5.18 Hz, 1H), 5.33-5.33 (d, J = 1.27 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, J = 11.28 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, J = 11.31 Hz, 5.37 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.02-1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	
218		HCl	DD LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 9.07-9.06 (d, J = 5.45 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.94-4.92 (s, J = 5.28 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 1.46-1.43 (d, J = 6.63 Hz, 3H).	
219		HCl	DD LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 9.39-9.38 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 9.16-9.14 (d, J = 4.92 Hz, 1H), 7.51-7.49 (dd, J = 4.95 Hz, 0.42 Hz, 1H), 6.94-6.93 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 5.33-5.32 (d, J = 1.49 Hz, 1H), 4.24-4.19 (dd, J = 11.33 Hz, 5.21 Hz, 1H), 3.73-3.64 (td, J = 11.31 Hz, 3.57 Hz, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 4H), 1.10-0.99 (d, J = 6.72 Hz, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
220		HCl	CS; FME de la ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.14 (br s, separación SFC del 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, Compuesto 29, usando 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 isocrático 10% Hexano (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, Etanol (1:1) en CO ₂ en 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 un 4.6 x 100 mm LUX (d, J = 0.8 Hz, 3H). Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min"/>	
221		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.14 (br s, separación SFC del 3H), 7.00 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, Compuesto 29, usando 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.85-3.78 isocrático 10% Hexano (m, 1H), 3.11-3.08 (t, J = 10.66 Hz, Etanol (1:1) en CO ₂ en 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.13-2.12 un 4.6 x 100 mm LUX (d, J = 0.8 Hz, 3H). Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min"/>	
222		HCl	K LC-MS (método de 6 minutos): 0.67 min, M ⁺ 201@ 0.63 min; ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).	
223		HCl	K LC-MS (método de 6 minutos): 0.67 min, M ⁺ 201@ 0.63 min; ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.90 (s, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).	
224		HCl	K LC-MS (método de 6 minutos): 0.70 min, M ⁺ 201 @ 0.73 min; ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).	
225		HCl	K LC-MS (método de 6 minutos): 0.70 min, M ⁺ 201 @ 0.73 min; ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.99 (s, 1H), 5.10 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
226		HCl	K	LC-MS (método de 6 minutos): 0.17-0.36 min, M ⁺ 187 @ 0.35 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.37 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
227		HCl	K	LC-MS (método de 6 minutos): 0.17-0.36 min, M ⁺ 187 @ 0.35 min; ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.37 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.93 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H).
228		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.20-8.19 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H).
229		HCl	EE	LC-MS: m/z 207 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 7.73 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H).
230		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.31-7.29 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.81-6.79 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
231		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.41-7.39 (dd, J = 5.09 Hz, 0.71 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
232		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): □ δ 9.71-9.66 (d, J = 15.52 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.62-6.61 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.86 (t, J = 5.27 Hz, 2H).
233		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CDCl ₃): □ δ 12.01 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.91-6.87 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.50-6.49 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H).
234		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.67 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 6.57-6.56 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).
235		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ δ 8.17 (s, 1H), 7.33-7.31 (dd, J = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.92-6.70 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).
236		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ δ 7.16-7.14 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.68-6.67 (d, J = 0.48 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, J = 5.16 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
237		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ δ 7.27-7.25 (dd, J = 5.07 Hz, 0.75 Hz, 1H), 6.87-6.85 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).
238		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ δ 8.95 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.75-6.73 (d, J = 5.25 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 2H).

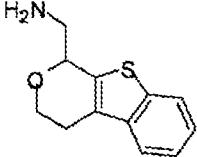
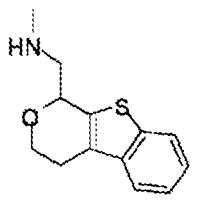
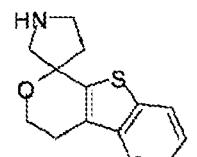
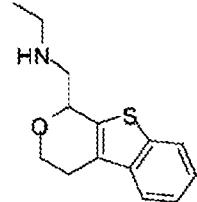
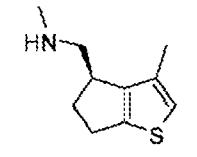
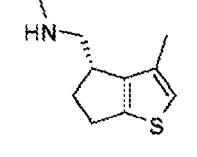
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
239		HCl	EE	LC-MS: m/z 221 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.96 (s, 1H), 7.48-7.47 (d, J = 1.11 Hz, 1H), 7.45-7.44 (dd, J = 5.07 Hz, 0.69 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.88-3.87 (d, J = 0.45 Hz, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H).
240		HCl	B	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
241		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = separación SFC del 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, Compuesto 240, usando 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 isocrático 8% Hexano (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), :Etanol (1:1) en CO ₂ en 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 un 4.6 x 100 mm LUX (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, Cellulose 2 de J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = Phenomenex y flujo de 4 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), mL/min 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).	
242		HCl	CS; SME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.36 (d, J = separación SFC del 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, Compuesto 240, usando 1H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 isocrático 8% Hexano (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), :Etanol (1:1) en CO ₂ en 3.82 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.46 un 4.6 x 100 mm LUX (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, Cellulose 2 de J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J = Phenomenex y flujo de 4 1.7 Hz, 2H) 2.91-2.83 (m, 1H), mL/min 2.71-2.65 (m, 1H), 1.32 (t, J = 1.7 Hz, 3H).	
243		HCl	B	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (apd, J = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 6H).
244		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.37 (d, J = separación SFC del 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, Compuesto 243, usando 1H), 5.12 (apd, J = 1.8 Hz, 1H), isocrático 8% Hexano 4.26 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, :Etanol (1:1) en CO ₂ en 1H), 3.82 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 un 4.6 x 100 mm LUX Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28- Cellulose 2 de 3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, J = mL/min 2.3, 1.6 Hz, 6H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
245		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.12 (apd, $J = 1.8$ Hz, 1H), isocrático 8% Hexano 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), Etanol (1:1) en CO_2 en 1H), 3.82 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 1.0$ Hz, 1H), un 4.6 x 100 mm LUX Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), Cellulose 2 de 3.21 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), Phenomenex y flujo de 4 mL/min 2.72-2.67 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 6H).	
246		HCl	B ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.24 (apd, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85 (dt, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.50 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H).	
247		HCl	T LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.10-7.37 (dd, $J = 7.47$ Hz, 1.50 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 5.88-5.84 (dd, $J = 9.36$ Hz, 2.75 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.27-1.22 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H).	
248		HCl	U LC-MS: m/z 218 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (s, 3H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.87-5.82 (dd, $J = 8.90$ Hz, 3.23 Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H).	
249		HCl	U LC-MS: m/z 232 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.67-7.75 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, $J = 5.13$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.01-5.96 (dd, $J = 8.18$ Hz, $J = 4.28$ Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).	
250		HCl	U LC-MS: m/z 246 (MH^+); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.55 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.93-5.88 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.24-1.19 (t, $J = 7.22$ Hz, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
251		HCl	CS; FME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), Compuesto 144, usando 1H), 3.36 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), isocrático 5% isopropil 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.80 (apt, $J = 1.5$ Hz, 2H), Metanol:Hexano (1:1) 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), c/3% isopropanol en 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, CO ₂ en un 4.6 x 100 mm 1H). RegisPack de Regis y flujo de 4 mL/min	
252		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), Compuesto 144, usando 1H), 3.36 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1H), isocrático 5% isopropil 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.80 (apt, $J = 1.5$ Hz, 2H), Metanol:Hexano (1:1) 2.75 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), c/3% isopropanol en 1.88-1.81 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, CO ₂ en un 4.6 x 100 mm 1H). RegisPack de Regis y flujo de 4 mL/min	
253		HCl	A ^1H RMN (CD_3OD): δ 9.85 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.3$, 1H), 6.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.99 (ddt, $J = 11.0, 4.0, 1.5$ Hz, 2H).	
254		HCl	A ^1H RMN (CD_3OD): δ 9.52 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.3$, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15 (dt, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H).	
255		HCl	FF LC-MS: m/z 254.4 (MH ⁺); ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.89-7.86 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.76-7.76 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, $J = 8.60$ Hz, 1.97 Hz, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H).	
256		HCl	FF LC-MS: m/z 268 (MH ⁺); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 7.89-7.85 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, $J = 1.38$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (dd, $J = 8.80$ Hz, 1.70 Hz, 1H), 5.34-5.31 (d, $J = 7.77$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	

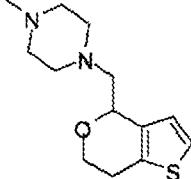
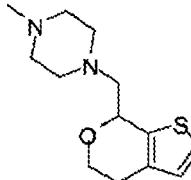
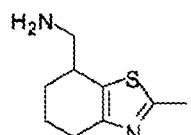
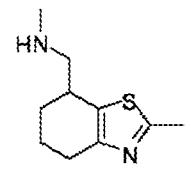
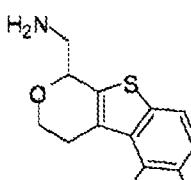
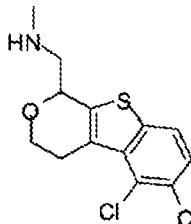
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
257		HCl	FF LC-MS: m/z 254 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): □ δ 7.69-7.66 (dd, J = 6.95 Hz, 1.94 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.40-3.92 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (dd, J = 13.42 Hz, 8.45 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H).	
258		HCl	FF LC-MS: m/z 268 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): 7.72-7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.92-4.26 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	
259		HCl	FF LC-MS: m/z 288 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.25-5.22 (d, J = 8.50, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H).	
260		HCl	FF LC-MS: m/z 302 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48-3.41 (dd, J = 13.10 Hz, 9.17 Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	
261		HCl	FF LC-MS: m/z 254 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.88-7.85 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.74-7.73 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 7.38-7.35 (dd, J = 8.57 Hz, 1.79 Hz, 1H), 5.21-8.19 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H).	
262		HCl	FF LC-MS: m/z 268 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.90-7.87 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, J = 1.98 Hz, 1H), 7.40-7.36 (dd, J = 8.58 Hz, 2.04 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (dd, J = 12.95 Hz, 8.42 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).	

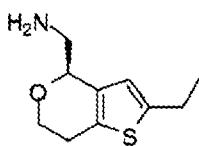
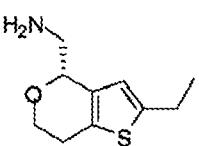
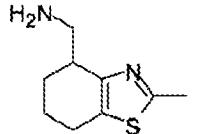
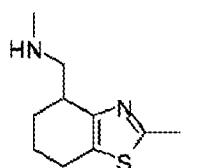
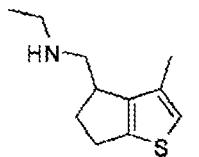
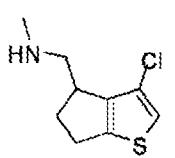
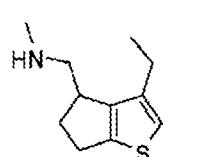
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
263		HCl	FF	LC-MS: m/z 254 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 8.24 (s, 3H), 7.78-7.75 (dd, J = 7.31 Hz, 1.40 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.21-2.19 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 2H).
264		HCl	FF	LC-MS: m/z 268 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 9.44-9.38 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 7.80-7.75 (dd, J = 7.34 Hz, 1.43 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 5.34-5.32 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.62-2.59 (t, J = 4.80 Hz, 3H).
265		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.90-2.83 (s, 1H).
266		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.26-5.22 (dd, J = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).
267		HCl	KK	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 4.97 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
268		HCl	KK	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 5.03 (dd, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

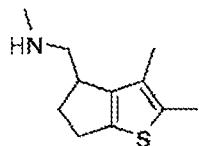
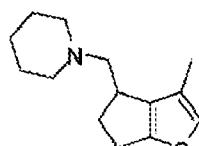
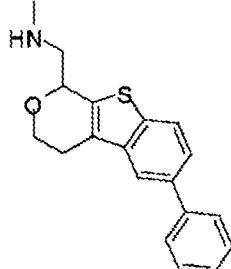
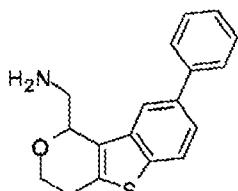
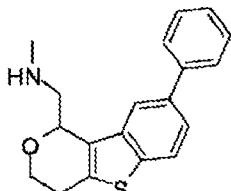
Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
269		HCl	FF	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 3.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H).
270		HCl	FF	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.39 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 2.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).
271		HCl	FF	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 4.18-3.72 (m, 2H), 3.74 (apd, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H).
272		HCl	FF	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.40 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 3.14 (dq, J = 1.7, 0.7 Hz, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.34 (t, J = 1.7 Hz, 3H).
273		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.87 (s, 1H), separación SFC del Compuesto 176, usando isocrático Isopropanol con 0.1% Isopropilamina en CO ₂ en un 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies y flujo de 4 mL/min	3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
274		HCl	CS; SME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.87 (s, 1H), separación SFC del Compuesto 176, usando isocrático Isopropanol con 0.1% Isopropilamina en CO ₂ en un 4.6 x 100 mm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies y flujo de 4 mL/min	3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
275		HCl	JJ	LC-MS: m/z 218 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 6.84 (s, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H).
276		HCl	GG	LC-MS: m/z 246 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 7.49-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H).
277		HCl	GG	LC-MS: m/z 260 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 7.50-7.38 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
278		HCl	GG	LC-MS: m/z 247 (MH ⁺); ¹ H RMN CD ₃ OD): δ 8.90-8.88 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.22-2.85 (m, 4H).
279		HCl	GG	LC-MS: m/z 261 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 8.90-8.88 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.32-2.94 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
280		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 7.85-7.82 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, J = 9.92 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
281		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH ⁺); ¹ H RMN (D ₂ O): δ 7.42-7.41 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).
282		HCl	B	LC-MS: m/z 184 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 7.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.24 (ddd, J = 2.8, 1.4, 0.3 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).
283		HCl	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (MeOD): δ 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.25 (ddd, J = 2.9, 1.5, 0.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).
284		HCl	CS; FME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.35 (d, J = separación SFC del 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, Compuesto 178, usando 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 isocrático 7% Hexano: (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-Isopropanol (7:3) en CO ₂ 2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), en un 4.6 x 100 mm 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H). (S,S) WhelkO-1 de Regis y flujo de 4 mL/min	
285		HCl	CS; SME de la ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.35 (d, J = separación SFC del 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.3 Hz, Compuesto 178, usando 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 isocrático 7% Hexano: (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-Isopropanol (7:3) en CO ₂ 2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), en un 4.6 x 100 mm 2.75 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H). (S,S) WhelkO-1 de Regis y flujo de 4 mL/min	
286		HCl	F	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.23 (apd, J = 2.3 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 3.0, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H).
287		HCl	B	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.82-4.25 (m, 2H), 3.85 (dt, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 6H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
288		HCl	F	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 3.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.77-3.40 (m, 6H), 3.39-3.12 (m, 3H), 3.11-2.87 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H).
289		HCl	B	^1H RMN (CD_3OD): δ 7.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 3.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.80-3.32 (m, 9H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H).
290		HCl	W	LC-MS: m/z 183 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 3.47-3.42 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.35-2.14 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H).
291		HCl	W	LC-MS: m/z 197 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 3.21 (s, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 1H).
292		HCl	FF	LC-MS: m/z 288 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.86-7.83 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 5.76-5.73 (d, $J = 9.90$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.66-3.62 (d, $J = 11.19$ Hz, 1H), 3.42-3.38 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H).
293		HCl	FF	LC-MS: m/z 302 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): δ 7.85-7.82 (d, $J = 8.55$, 1H), 7.51-7.49 (d, $J = 8.58$, 1H), 5.84-5.81 (d, $J = 9.55$, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.72-3.67 (dd, $J = 13.43$ Hz, 2.48 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
294		HCl	CS; FME de la ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.22 (br s, separación SFC del 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = Compuesto 9 protegido 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), por Boc, usando 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), isocrático 10% MeOH en 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J CO ₂ en un 4.6 x 100 mm = 7.50 Hz, 3H). LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min	
295		HCl	CS; SME de la ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.22 (br s, separación SFC del 3H), 6.70 (s, 1H), 4.85-4.83 (d, J = Compuesto 9 protegido 8.01 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), por Boc, usando 3.78-3.70 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), isocrático 10% MeOH en 2.91-2.67 (m, 5H), 1.22-1.18 (t, J CO ₂ en un 4.6 x 100 mm = 7.50 Hz, 3H). LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min	
296		HCl	X LC-MS: m/z 183 (MH $^+$); ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 3.46-3.35 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.85 (t, J = 5.43 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H).	
297		HCl	X LC-MS: m/z 197 (MH $^+$); ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 3.51-3.33 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 4H).	
298		HCl	Q LC-MS: m/z 196 (MH $^+$); ^1H RMN (CD ₃ OD): \square δ 6.88 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 8.24-2.22 (m, 3H), 1.39-1.36 (t, J = 7.29 Hz, 3H).	
299		HCl	HH LC-MS: m/z 202 (MH $^+$); ^1H RMN (CD ₃ OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H).	
300		HCl	Q LC-MS: m/z 196 (MH $^+$); ^1H RMN (CD ₃ OD): \square δ 6.93 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.24 (t, J = 7.52 Hz, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
301		HCl	Q LC-MS: m/z 196 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 3.39 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	
302		HCl	Q LC-MS: m/z 236 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 6.89 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.23-2.22 (d, J = 0.96 Hz, 3H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.59 (s, 1H).	
303		HCl	A LC-MS: m/z 310 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.98-7.75 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.50-7.45 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.63-3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	
304		HCl	FF LC-MS: m/z 296 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.97-7.94 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.65-7.62 (dd, J = 8.37 Hz, 1.65 Hz, 1H), 7.51-7.48 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.37-5.34 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 4.81-4.25 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.01 (m, 2H).	
305		HCl	FF LC-MS: m/z 310 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.96-7.91 (m, 2H), 7.74-7.71 (d, J = 7.11 Hz, 2H), 7.65-7.62 (dd, J = 8.40 Hz, 1.68 Hz, 1H), 7.50-7.48 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.43-5.40 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 4.84-4.28 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.77-3.72 (dd, J = 13.07 Hz, J = 2.60 Hz, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).	

Comp. No.	Estructura	Sal o FB*	Método de preparación	Datos analíticos
306		HCl	II	LC-MS: m/z 280 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.87-7.84 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.58-7.57 (d, J = 1.80 Hz, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H).
307		HCl	II	LC-MS: m/z 294 (MH ⁺); ¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.51-7.46 (t, J = 7.49 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 2H).
308		2HCl	X	LC-MS: m/z 212 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 3.49-3.43 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.61 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 4H).
309		formato	B	LC-MS: m/z 198 (MH ⁺); ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 7.33 (d, J = 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 0.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H).
310		HCl	CS; FME de la GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H RMN separación SFC del (DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 mm LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min 1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).	CS; FME de la GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H RMN separación SFC del (DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 mm LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min 1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).
311		HCl	CS; SME de la GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H RMN separación SFC del (DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 mm LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min 1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).	CS; SME de la GC-MS m/z 139 (M ⁺); ¹ H RMN separación SFC del (DMSO-d ₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.41-7.40 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 5.03-5.00 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.83-3.75 mm LUX Cellulose 2 de Phenomenex y flujo de 4 mL/min 1.20 (t, J = 7.26 Hz, 3H).

* FB is an abbreviation for "free base".

Se evaluó la actividad antipsicótica de los compuestos en ratones mediante el uso de los modelos de esquizofrenia de Inhibición Pre-Pulso (PPI) e hiperactividad por PCP.

5 1. Métodos

Animales: Se usaron ratones C57B1/6J machos de Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine). Después de la recepción, se asignaron a los ratones números de identificación únicos (marcados en la cola) y se alojaron en grupos con 4 ratones por jaula en jaulas ventiladas OptiMICE. Todos los animales permanecieron alojados en 10 grupos de cuatro durante el resto del estudio. Todos los ratones se aclimataron a la sala de colonias por al menos dos semanas antes de la prueba. Durante el período de aclimatación, los ratones se examinaron de manera regular, se manipularon, y se pesaron para asegurar la salud e idoneidad adecuadas. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12. La temperatura ambiente se mantuvo entre 20 y 23 °C con una humedad relativa que se mantuvo entre el 30 % y el 70 %. El alimento y el agua se proporcionaron *ad libitum* durante la duración del estudio. En cada prueba, los animales se asignaron aleatoriamente entre los 15 grupos de tratamiento.

2. Hiperactividad por PCP

20 Las cámaras de campo abierto (OF) fueron cámaras cuadradas de Plexiglas (27.3 x 27.3 x 20.3 cm, Med Associates Inc., St Albans, VT) rodeadas por haces de luz infrarroja (16 x 16 x 16) para medir la actividad horizontal y vertical. El análisis se configuró para dividir el campo abierto en una zona central y una periférica. La distancia recorrida se midió a partir de las interrupciones de los haces horizontales a medida que el ratón se desplazaba mientras que la actividad de elevación se midió a partir de las interrupciones de los haces 25 verticales.

A los ratones se les inyectó un vehículo, un compuesto de ensayo, o clozapina (1 mg/kg; i.p) y se colocaron en las cámaras de OF por 30 minutos de medición de la actividad basal. Después se les inyectó a los ratones agua 30 o PCP (5 mg/kg, i.p) y se colocaron de nuevo en las cámaras de OF por una sesión de 60 minutos. Al final de cada una de las sesiones de ensayo de OF se limpian a fondo las cámaras de OF.

3. Inhibición Prepulso del Sobresalto

35 El sobresalto acústico es una respuesta refleja incondicionada a un estímulo auditivo externo. La inhibición prepulso del sobresalto (PPI) se refiere a la reducción en la respuesta de sobresalto causada por la presentación de un estímulo auditivo de baja intensidad antes del estímulo de sobresalto. El paradigma PPI se usa para el estudio de la esquizofrenia y de la acción antipsicótica debido a las similitudes entre los resultados de estudios en humanos y en roedores. La PPI se usa como una herramienta para la evaluación de las deficiencias en la filtración sensorial-motora que se observa en la esquizofrenia y para seleccionar posibles 40 fármacos antipsicóticos. Varios fármacos psicotomiméticos tales como el PCP pueden interrumpir la PPI. En ratones, los fármacos antipsicóticos tales como la clozapina pueden revertir la interrupción de la PPI inducida por PCP.

45 Los ratones se colocaron en las cámaras de PPI (Med Associates) por una sesión de 5 minutos de habituación a ruido blanco (70 dB). Después del período de habituación se inició la sesión de prueba. La sesión comenzó con un bloque de habituación de 6 presentaciones del estímulo de sobresalto solo, seguido de 10 bloques de PPI, cada uno de los cuales consistía en 6 diferentes tipos de ensayos. Los tipos de ensayo fueron: 'nulo' (no hay estímulos), 'sobresalto' (120 dB), 'sobresalto más prepulso' (4, 8 y 12 dB sobre el ruido de fondo, es decir, 74, 78 u 82 dB) y 'prepulso' (82 dB). Los tipos de ensayo se presentaron en un orden aleatorio dentro de cada 50 bloque. Cada ensayo comenzó con un período sin estímulo de 50 ms durante el cual se registraron los movimientos de la línea de base. Esto se siguió por un período posterior de 20 ms durante el cual se presentó el estímulo prepulso y se midieron las respuestas al prepulso. Despues de un período adicional de 100 ms, el estímulo de sobresalto se presentó durante 40 ms y las respuestas se registraron durante 100 ms a partir del inicio del sobresalto. Las respuestas se muestrearon cada ms. El intervalo interensayo fue variable con un promedio de 15 s (en el intervalo de 10 a 20 s). En los ensayos de "sobresalto" se midió la respuesta auditiva básica de sobresalto. La respuesta de sobresalto básica se calculó como la respuesta de sobresalto media de todos los ensayos de "sobresalto" (es decir, con la exclusión del primer bloque de habituación). En los ensayos 'sobresalto más prepulso' se calculó el grado de inhibición del sobresalto normal y se expresó como un porcentaje de la respuesta básica de sobresalto.

60 Los ratones se trataron con un vehículo, haloperidol (1 mg/kg, i.p) o un compuesto de ensayo 30 min antes de la prueba de PPI. Los recintos de la PPI se limpian después de cada prueba.

4. Resultados

65

Tabla 1: Efectos de los Compuestos sobre la Inhibición Prepulso (PPI) en Ratones

Compuesto/Dosis	Efecto
Compuesto 5	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Compuesto 58	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+
100 mg/kg	+++
Compuesto 57	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	++
Compuesto 4	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Compuesto 27	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 28	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Compuesto 1	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++
Compuesto 2	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Compuesto 3	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	-
Compuesto 10	
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
100 mg/kg	+++

ES 2 978 959 T3

Compuesto/Dosis	Efecto
Compuesto 75	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 76	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 13	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Compuesto 140	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 78	
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 158	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Compuesto 130	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Compuesto 131	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Compuesto 171	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	+++
Compuesto 172	
3 mg/kg	-

ES 2 978 959 T3

Compuesto/Dosis	Efecto
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
100 mg/kg	-
Compuesto 129	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Compuesto 310	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Compuesto 205	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Compuesto 311	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Compuesto 213	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Compuesto 170	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	+++
30 mg/kg	+++
Compuesto 242	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-
Compuesto 127	
3 mg/kg	+++
10 mg/kg	-
30 mg/kg	+++
Compuesto 102	
3 mg/kg	-
10 mg/kg	-
30 mg/kg	-

Compuesto/Dosis	Efecto
*P<0.05 vs. vehículo	
- : Sin cambios en la PPI	
+: Aumento significativo en la PPI a una intensidad prepulso (valor de P < 0.05)	
++: Aumento significativo de la PPI a dos intensidades prepulso (valor de P < 0.05)	
+++: Aumento significativo de la PPI a tres intensidades prepulso (valor de P < 0.05)	

Tabla 2: Efectos de los compuestos sobre las Respuestas de Hiperactividad Inducidas por PCP en Ratones

Compuesto/Dosis	Distancia Total Recorrida (cm)
Compuesto 4	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 27	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 28	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 2	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	-
Compuesto 3	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
100 mg/kg de Compuesto + PCP	-
Compuesto 1	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	-

Compuesto/Dosis	Distancia Total Recorrida (cm)
Compuesto 5	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 57	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 58	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 10	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 75	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 76	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 140	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 78	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 129	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 130	

Compuesto/Dosis	Distancia Total Recorrida (cm)
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 119	
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 158	
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
100 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 131	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 171	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 172	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
Compuesto 127	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
Compuesto 310	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+

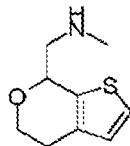
Compuesto/Dosis	Distancia Total Recorrida (cm)
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 311	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 205	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 213	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 170	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	-
3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
10 mg/kg de Compuesto + PCP	-
30 mg/kg de Compuesto + PCP	-
Compuesto 242	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+
Compuesto 102	
0.3 mg/kg de Compuesto + PCP	-
1 mg/kg de Compuesto + PCP	+
3 mg/kg de Compuesto + PCP	+
10 mg/kg de Compuesto + PCP	+
30 mg/kg de Compuesto + PCP	+

ES 2 978 959 T3

Compuesto/Dosis	Distancia Total Recorrida (cm)
*P<0.05 vs. vehículo + PCP	
- : No hay inhibición de la hiperactividad por PCP	
+ : Inhibición significativa de la hiperactividad por PCP (valor de P < 0.05)	

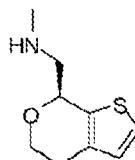
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

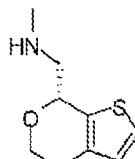


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es



10 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que además comprende uno o más agentes activos adicionales.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5, para uso en un método de tratamiento, prevención o manejo de un trastorno neurológico.

20 7. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es esquizofrenia, trastorno del espectro de la esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno del estado de ánimo, ansiedad, trastorno afectivo, depresión, trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno bipolar, trastorno maníaco; trastorno afectivo estacional; trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, vértigo, epilepsia, dolor, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas, esclerosis múltiple, trastorno del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efecto secundario somnolento de los medicamentos, insomnio, abuso o dependencia de sustancias, adicción, trastorno alimentario, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhane, enfermedad de Wilson, autismo, corea de Huntington y disforia premenstrual.

35 8. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es psicosis.

9. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es la psicosis de Parkinson.

40 10. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es esquizofrenia.

11. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es trastorno bipolar.
12. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.
- 5 13. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es agitación.
14. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
15. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es depresión o trastorno depresivo mayor.
- 10 16. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es ansiedad.
17. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en el que el trastorno es autismo.