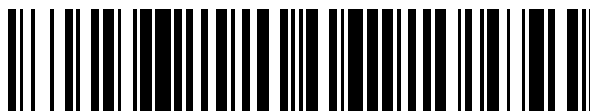


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 468**

51 Int. Cl.:

C07D 213/76 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10719758 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2429995**

54 Título: **Arilpiridinas como inhibidores de aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

15.05.2009 US 178677 P

29.03.2010 US 318413 P

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

09.05.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHAMOIN, SYLVIE;

HU, QI-YING y

PAPILLON, JULIEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 459 468 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

Arilpiridinas como inhibidores de aldosterona sintasa

Antecedentes de la invención

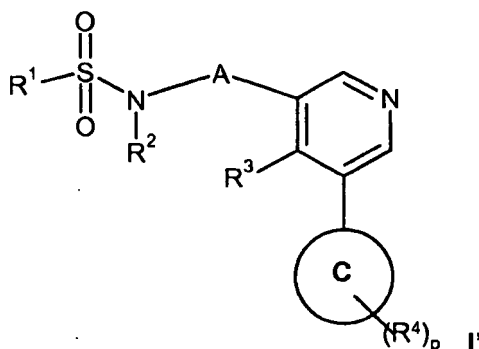
5 La hormona mineralocorticoide aldosterona se produce por la glándula suprarrenal y actúa sobre los túbulos distales y los conductos colectores del riñón para aumentar la reabsorción de iones y agua en el riñón. La aldosterona produce la conservación de sodio, secreción de potasio, aumento de la retención de agua y aumento de la tensión arterial.

10 La aldosterona se ha implicado en la patogenia de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardiaca. En ensayos clínicos, el tratamiento con el agonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA) no selectivo, espironolactona o el MRA selectivo eplerenona redujo significativamente la morbimortalidad entre pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio que ya tomaban un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un β -bloqueante. Sin embargo, se observaron efectos secundarios significativos tales como ginecomastia e impotencia en pacientes masculinos que recibieron espironolactona mientras que se observó hiperpotasemia en pacientes que tomaban otro fármaco.

15 Sumario de la invención

La invención se refiere a los compuestos, a métodos para usarlos y a usos de los mismos tal como se describen en el presente documento. Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, y los compuestos de los ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es -CHR⁵-;

el anillo C es un fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

25 R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-O-C(O)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heterociclilo o arilo C₆₋₁₀; en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, halógeno, CN o cicloalquilo C₃₋₇;

30 R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

35 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclioxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo C₆₋₁₀, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está

opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷; o

dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸;

R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; o

10 R² y R³; R¹ y R²; R¹ y R⁵; R¹ y R³; o R² y R⁵ pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

R³ y R⁵ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C₅₋₇; y

en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

15 cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes no formen un 2-indol.

20 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por aldosterona sintasa y/o 11-beta-hidroxilasa (CYP11B1).

25 Aún en otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto para hipopotasemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, cefaleas migrañosas, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial o necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel de cortisol excesivo, el síndrome por ACTH ectópica, el cambio en masa corticosuprarrenal, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD) por complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, intoxicación etílica crónica, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el deterioro cognitivo después de un ictus o el exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

40 Aún en otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que dicha cantidad eficaz es eficaz para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1.

Todavía en otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a combinaciones incluyendo combinaciones farmacéuticas de uno o más agentes terapéuticamente activos de una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de aldosterona sintasa y/o CYP11B1 en un sujeto.

Un enfoque para mejorar los efectos perjudiciales de aldosterona, proporcionado por la presente invención, es la

supresión de la producción de aldosterona por inhibidores de aldosterona sintasa. La aldosterona sintasa es una enzima responsable de las etapas finales de la biosíntesis de aldosterona a partir de desoxicorticosterona, a través de la conversión de corticosterona para formar 18-OH-corticosterona, que luego se convierte en aldosterona.

5 Por consiguiente, la invención se refiere, al menos en parte, a compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y a métodos de uso de los mismos. La presente invención también se refiere a compuestos novedosos que pueden usarse, por ejemplo, como moduladores y/o inhibidores de aldosterona sintasa y/o CYP11B1.

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, para tratar diversas enfermedades o trastornos mediados por aldosterona sintasa tales como hipopotasemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, cefaleas migrañosas, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial, necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel de cortisol excesivo, el síndrome por ACTH ectópica, el cambio en masa corticosuprarrenal, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD) por complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, intoxicación etílica crónica, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el deterioro cognitivo después de un ictus y el exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

25 Descripción detallada de la invención

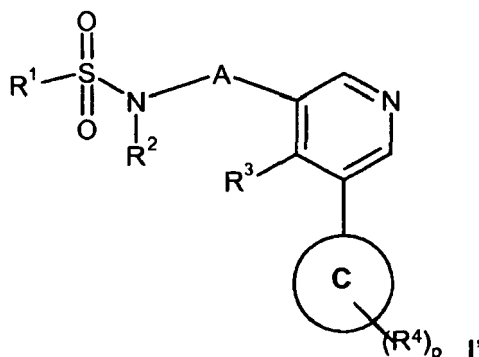
Compuestos de la invención

Las referencias a continuación en el presente documento a compuestos de fórmula I o I' se aplican igualmente a compuestos de las fórmulas II, VI y VII.

30 Las referencias a continuación en el presente documento a realizaciones de la invención se aplican igualmente a compuestos de fórmula I o I' y compuestos de las fórmulas I', I, II, VI y VII, en la medida en que las realizaciones están presentes.

Se describen diversas realizaciones de la invención en el presente documento. Se reconocerá que pueden combinarse características especificadas en cada realización con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I'



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es -CHR⁵-;

el anillo C es un fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

5 R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alquil C₁₋₇-O-C(O)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heterociclilo o arilo C₆₋₁₀; en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, halógeno, CN o cicloalquilo C₃₋₇;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterocicloxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo C₆₋₁₀, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷; o

15 dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸;

R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; o

R² y R³; R¹ y R²; R¹ y R⁵; R¹ y R³; o R² y R⁵ pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

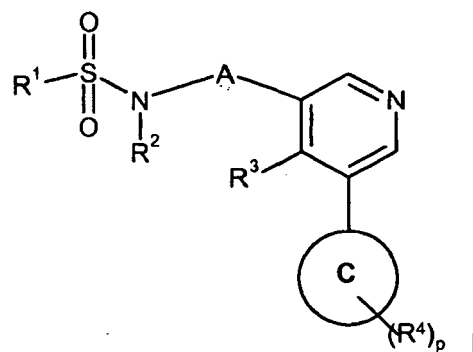
R³ y R⁵ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C₅₋₇; y

25 en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S; y

30 p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes no formen un 2-indol.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es -CHR⁵;

el anillo C es un fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heterociclilo o arilo C₆₋₁₀;

5 R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterocicliloxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo C₆₋₁₀, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷; o

15 dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸;

R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀; cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; o

R² y R³; R¹ y R²; R¹ y R⁵; o R² y R⁵ pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

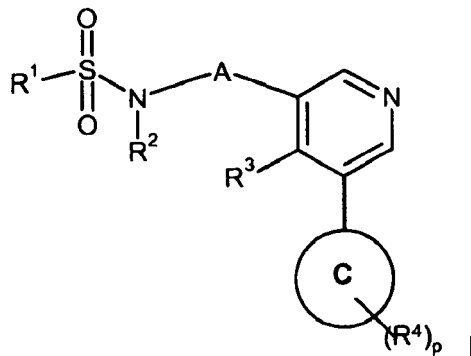
R³ y R⁵ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C₅₋₇; y

25 en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes no formen un 2-indol.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es -CHR⁵-;

el anillo C es un fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heterociclo o arilo C₆₋₁₀;

5 R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclioxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo C₆₋₁₀, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷; o

dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸;

15 R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; o

20 R² y R³; R¹ y R²; R¹ y R⁵ o R² y R⁵ pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

R³ y R⁵ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C₅₋₇; y

en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

25 cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes no formen un 2-indol.

30 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

A es -CHR⁵;

el anillo C es un fenilo;

35 R¹ es alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heterociclo o arilo C₆₋₁₀;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

40 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclioxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está

opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷; o

dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸;

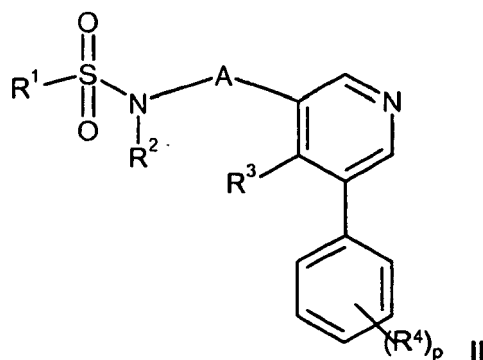
R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀;

- 5 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

- 10 En otra realización, determinados compuestos de fórmula I incluyen compuestos de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

A es -CHR⁵-;

- 15 R¹ es alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

- 20 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterocicliloxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷;

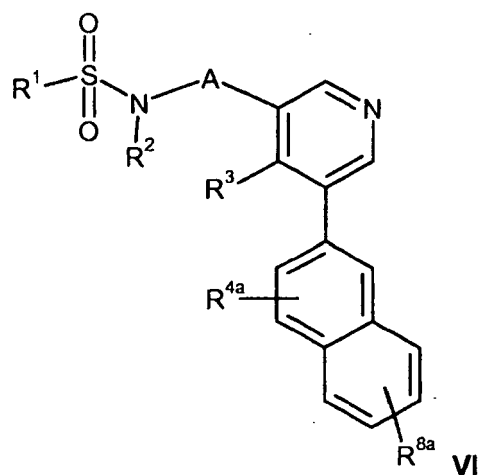
- 25 R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

- 30 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o I' en los que A es CHR⁵, R¹ es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares) y R⁵ es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares).

Determinados compuestos de fórmula I o I' incluyen compuestos de fórmula VI:

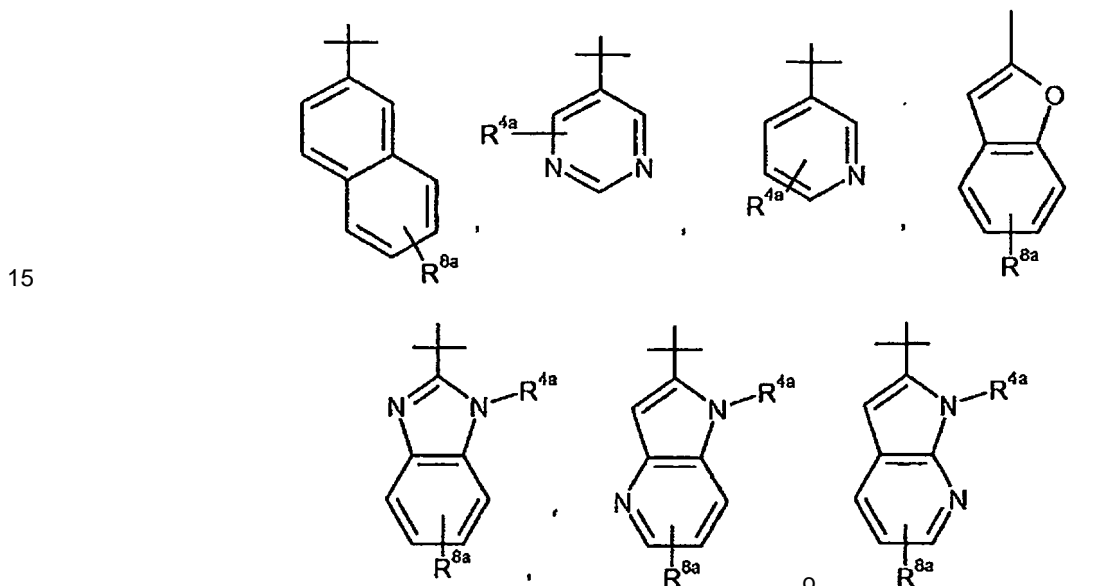


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^8 y A tienen las definiciones de la fórmula I o de la fórmula I', citadas anteriormente y R^{4a} es R^4 o H y R^{8a} es R^8 o H. En un aspecto de esta realización, R^8 es halógeno, CN, alcoxilo, alquilo C_{1-4} no sustituido.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I o I', en las que el anillo C es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina), en las que se seleccionan sustituyentes opcionales de grupos R^4 .

Aún en otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o I', en los que el anillo C es un heteroarilo de anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido, seleccionándose los sustituyentes opcionales de grupos R^4 . En un aspecto adicional de esta realización, el anillo C es un isoxazol, oxazol y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R^4 . Aún en un aspecto adicional, el anillo C es un heteroarilo de anillo de 5 miembros, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R^4 .

En otra realización, la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I y VI en los que el anillo C o el anillo C junto con 2 grupos R^4 se selecciona de los siguientes:



en las que R^{4a} es R^4 o H y R^{8a} es R^8 o H.

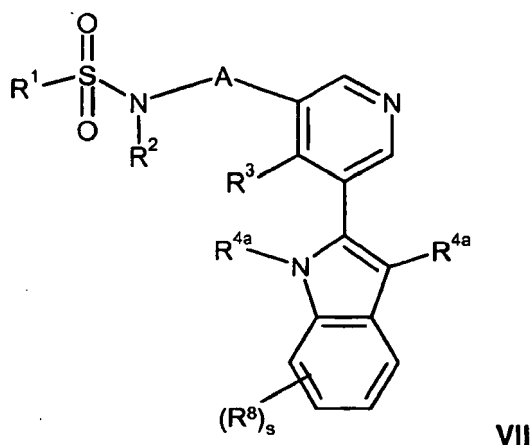
Aún en otra realización, la invención se refiere al menos en parte a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I, I' y II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que el anillo C junto con dos grupos R^4 adyacentes pueden formar benzofurano, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, pirrolopiridina (por ejemplo, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina y pirrolo[3,2-b]piridina), imidazopiridina (por ejemplo, imidazo[4,5-b]piridina, imidazo[4,5-c]piridina, imidazo[1,2-a]piridina), indazol o pirazolopiridina (por ejemplo,

pirazolo[1,5-a]piridina). En un aspecto adicional de esta realización, el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes pueden formar un bencimidazol o un azaindol.

5 En otra realización, la invención se refiere al menos en parte a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I, I' y II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que dos grupos R⁴ adyacentes forman con los átomos a los que están unidos un heteroarilo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R⁸. En un aspecto de esta realización son compuestos según una cualquiera de las fórmulas I, I' y II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R^a es halógeno, CN, alcoxilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ no sustituido. En un ejemplo representativo de esta realización, el anillo C es un fenilo y forma, junto con dos grupos R⁴, una quinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol o benzotiazol opcionalmente sustituido, en los que se seleccionan sustituyentes opcionales de grupos R⁸. En otro aspecto de esta realización, el anillo C es un heteroarilo de 5 miembros y dos grupos R⁴ forman un anillo de fenilo o uno de piridina opcionalmente sustituido, sustituyente opcional que se selecciona de grupos R⁸.

Una realización incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I y II o de cualquier clase o subclase descrita anteriormente, en los que el anillo C es fenilo.

15 La invención también se refiere a los compuestos de fórmula VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

A es-CHR⁵-;

20 R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, heterociclo o arilo C₆₋₁₀;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

25 R^{4a} es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterocicloxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo C₆₋₁₀, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O) NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo, -OC(O)-heterociclilo; en la que R^{4a} está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷;

30 R⁵ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo, heteroarilo o arilo C₆₋₁₀; cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, CN y halo-alcoxilo C₁₋₇; o

35 R² y R³; R¹ y R²; R¹ y R⁵; o R² y R⁵ pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

R³ y R⁵ pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C₅₋₇; y

en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

5 cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4 y el compuesto de fórmula VIII no es {1-[5-(6-cloro-3-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)-piridin-3-il]-etil}-amida del ácido etanosulfónico.

10 Otra realización incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R¹ es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CH₂CF₃, CF₃, CHF₂ y similares), arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, en los que se seleccionan sustituyentes opcionales de grupos R⁴. En un aspecto de esta realización, R¹ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo).

15 Otra realización incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo) o cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo). En un aspecto particular de esta realización, R² es hidrógeno.

20 Otra realización incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R³ es hidrógeno.

25 Aún otra realización incluye compuestos según una cualquiera de I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano, amido, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxilo, haloalcoxilo, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)NR²-alquilo C₁₋₄, NR²C(O)-alquilo C₁₋₄ y OC(O)-alquilo C₁₋₄. En una realización, R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano, amido, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxilo, haloalcoxilo, hidroxilo, nitro, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)NR²-alquilo C₁₋₄, NR²C(O)-alquilo C₁₋₄ y OC(O)-alquilo C₁₋₄. En un aspecto adicional de esta realización, cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), CN, halógeno (por ejemplo, cloro o fluro), halo-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂CF₃ y similares) o halo-alcoxilo C₁₋₇ (por ejemplo, OCF₃).

30 Aún otra realización incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo). En un aspecto particular de esta realización, R⁵ es metilo o isopropilo.

35 Otra realización de interés incluye compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o de cualquier clase y subclase descrita en el presente documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵ es cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo).

40 Aún en otra realización, la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII en los que A es -CH(R⁵)- y la estereoquímica en el centro quiral -CHR⁵- es (S). En otra realización, la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I, I' y II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que A es -CHR⁵- y la estereoquímica en el centro quiral -CHR⁵- es (R).

En otra realización, algunos compuestos de la invención pueden tener selectividad por aldosterona sintasa (CYP11B2) en relación con 11-beta-hidroxilasa (CYP11B1).

45 En una realización, la invención se refiere a compuestos según una cualquiera de las fórmulas I', I, II y VI, u otras clases y subclases descritas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R¹ es alquilo C₁₋₄, R² es H, R³ es H, A es CHR⁵, R⁵ es alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, p es 1 ó 2; y cada R⁴ es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂CF₃ y similares), alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), CN, halógeno o halo-alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, OCF₃).

50 En otra realización, los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, A y p son los definidos para los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, A y p, respectivamente, en aquellos compuestos enumerados en la sección de ejemplos a continuación.

En otra realización, compuestos individuales según la invención son aquellos compuestos enumerados en la sección de ejemplos a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definición:

5 Para los fines de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique de otro modo y siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un resto hidrocarbonado totalmente saturado ramificado o no ramificado, (o lineal o de cadena lineal), que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo. El término “alquilo C₁₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o más grupos de halógeno tal como se define en el presente documento. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos de halógeno dentro del alquilo. Preferiblemente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos de halógeno. Ejemplos representativos de haloalquilo son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de halógeno. El término “halo-alquilo C₁₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene de uno a siete átomos de carbono y que está sustituido con uno o más grupos de halógeno.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se definió anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Preferiblemente, los grupos alcoxilo tienen aproximadamente 1-7, más preferiblemente 1-4 carbonos aproximadamente. El término “alcoxilo C₁₋₇” se refiere a alquil C₁₋₇-O-, en el que alquilo C₁₋₇ se definió anteriormente.

30 El término alcoxialquilo se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en el que el grupo alquilo está sustituido con alcoxilo.

35 El término “alquenilo” se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término “alquenilo C₂₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquenilo son vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo.

El término “alqueniloxilo” se refiere a alquenil-O- en el que alquenilo tiene la definición anterior.

40 El término “alquinilo” se refiere a un hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término “alquinilo C₂₋₇” se refiere a un hidrocarburo que tiene de dos a siete átomos de carbono y que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo son etinilo, prop-1-inilo (propargilo), butinilo, isopropinilo o isobutinilo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados o parcialmente insaturados pero no aromáticos. monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8 o 3-7 átomos de carbono. Para un sistema de cicloalquilo bicíclico y tricíclico, todos los anillos son no aromáticos. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo. El término “cicloalquilo C₃₋₇” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

50 El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un alquilo tal como se definió anteriormente sustituido con un cicloalquilo tal como se definió anteriormente.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen 6-10 átomos de carbono en la parte de anillo. El término “arilo” también se refiere a un grupo en el que un anillo aromático está

condensado con uno o más anillos de cicloalquilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo aromático o en el cicloalquilo condensado. Ejemplos representativos de arilo son fenilo, naftilo, hexahidroindilo, indanilo o tetrahidronaftilo. El término "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en la parte de anillo.

5 El término "arilalquilo" es un alquilo sustituido con arilo. Ejemplos representativos de arilalquilo son bencilo o fenil-CH₂CH₂-.

10 El término "heteroarilo" se refiere a heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico, que contiene desde 5-10 miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y cada heteroátomo se selecciona independientemente de O, N o S, en los que S y N pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación. Para un sistema de heteroarilo bicíclico, el sistema es totalmente aromático (es decir, todos los anillos son aromáticos).

15 Los grupos heteroarilo monocíclicos típicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazolilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o piridil-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-3-ilo, 2-pirazin-2-ilo, pirazin-4-ilo, pirazin-5-ilo, 2-, 4- o 5-pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo. El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos o de heterociclilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en los anillos de arilo, cicloalifáticos o de heterociclilo condensados. Ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico son indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, quinolinínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, bencisoquinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxapínilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapínilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo o pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

20 El término "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos saturado o insaturado no aromático (parcialmente insaturado), por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, en los que el N y S también pueden estar oxidados a diversos estados de oxidación. Para un sistema de anillos bicíclico y tricíclico, un sistema de anillos no aromático se define como que es un sistema de anillos no totalmente o parcialmente insaturado. Por tanto, los sistemas de anillo de heterociclilo bicíclicos y tricíclicos incluyen los sistemas de anillo de heterociclilo en los que uno de los anillos condensados es aromático pero el/los otro(s) es/son no aromático(s). En una realización, el resto heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado que contiene desde 5-7 átomos de anillo y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede unirse a un heteroátomo o un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o formando puentes así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen dihidrofuranilo, dioxolanilo, dioxanilo, ditanilo, piperazinilo, pirrolidina, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridinilo, oxetanilo, oxepanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, azepínilo, oxapínilo, oxazepanilo, oxatiano, tiepanilo, azepanilo, dioxepanilo y diazepanilo.

35 El término "heterociclilalquilo" es un alquilo sustituido con heterociclilo. El término incluye resto heterociclilalquilo sustituido.

40 Los términos "alcoxialquilo", incluyen grupos alquilo, tal como se describió anteriormente, en los que el grupo alquilo está sustituido con un alcoxilo tal como se definió anteriormente. El término incluye resto alcoxialquilo sustituido.

45 El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo, tal como se describió anteriormente, en los que el grupo alquilo está sustituido con un hidroxilo. El término incluye resto hidroxialquilo sustituido.

El término "sulfonilo" incluye R-SO₂-, en el que R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, alcoxilo, ariloxilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término “sulfonamido” incluye alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-. El término incluye restos carbamoilo sustituidos.

5 El término “sulfamoilo” incluye H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, (aril-alquil)-NHS(O)₂-, (heteroaril-alquil)-NHS(O)₂-. El término incluye restos sulfamoilo sustituidos.

El término “ariloxilo” incluye un -O-arilo, en el que arilo se define en el presente documento. El término incluye restos ariloxilo sustituido.

10 El término “ariloxialquilo” se refiere a grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que el grupo alquilo está sustituido con ariloxilo. Ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₇ sustituido con -O-arilo C₆₋₁₀. El término incluye ariloxialquilo sustituido.

El término “heteroariloxilo” incluye un resto -O-heteroarilo, en el que heteroarilo se define en el presente documento. El término incluye restos heteroariloxilo sustituidos.

15 El término heterociclioxilo incluye un -O-heterocicliilo, en el que heterocicliilo se define en el presente documento. El término incluye restos heterociclioxilo sustituidos.

20 El término “amina” o “amino” incluye compuestos en los que un átomo de nitrógeno está unido covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. El término “amina” o “amino” también incluye -NH₂ y también incluye restos sustituidos. El término incluye “alquil-amino” que comprende grupos y compuestos en los que el nitrógeno se une a al menos un grupo alquilo adicional. El término también incluye grupos “dialquil-amino” en los que el átomo de nitrógeno se une a al menos dos grupos alquilo independientemente seleccionados adicionales. El término también incluye grupos “arilamino” y “diarilamino” en los que el nitrógeno se une a al menos uno o dos grupos arilo independientemente seleccionados, respectivamente.

25 El término “éster” incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término “éster” incluye grupos alcoxicarboxilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son tal como se definieron anteriormente.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH.

El término “halógeno” incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término “perhalogenado” se refiere generalmente a un resto en el que todos los hidrógenos se sustituyen por átomos de halógeno.

30 Los términos “policicliilo” o “radical policíclico” se refieren a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterocicliilos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos condensados”. Los anillos que se unen a través de átomos no adyacentes se denominan anillos “en puente”.

35 El término “heteroátomo” incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

40 Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. Ha de entenderse por consiguiente que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique de otro modo. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y restos comentados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También tal como se usa en el presente documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede unirse a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-

Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien *R* o bien *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse como (+) o (-) dependiendo del sentido (dextrógiros o levógiros) en que hacen rotar luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Determinados compuestos de los descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de productos intermedios. Pueden prepararse isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretenden que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del/de los compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50%, un exceso enantiomérico de al menos el 60%, un exceso enantiomérico de al menos el 70%, un exceso enantiomérico de al menos el 80%, un exceso enantiomérico de al menos el 90%, un exceso enantiomérico de al menos el 95%, o un exceso enantiomérico de al menos el 99% en la configuración (*R*) o (*S*). Pueden estar presentes, si es posible, sustituyentes en átomos con enlaces insaturados en la forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, para dar los racematos, diastereómeros, isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activo y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse por tanto un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. También pueden resolverse productos racémicos mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que normalmente no son indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilinato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales

de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

5 Las bases orgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se desea el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea viable.
15 Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

20 Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Por ejemplo, cualquier hidrógeno representado por "H" en cualquiera de las fórmulas en el presente documento pretende representar todas las formas isotópicas del hidrógeno (por ejemplo, ^1H , ^2H o D, ^3H); cualquier carbono representado por "C" en cualquiera de las fórmulas en el presente documento pretende representar todas las formas isotópicas del carbono (por ejemplo, ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C); cualquier nitrógeno representado por "N" pretende representar todas las formas isotópicas del nitrógeno (por ejemplo, ^{14}N , ^{15}N). Otros ejemplos de isótopos que están incluidos en la invención incluyen isótopos de oxígeno, azufre, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se define en el presente documento, por ejemplo, aquéllos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . En una realización, los átomos en las fórmulas en el presente documento se producen en su abundancia natural. En otra realización, uno o más átomos de hidrógeno pueden estar enriquecidos en ^2H ; o/y uno o más carbono átomo pueden estar enriquecidos en ^{13}C , ^{13}C o ^{14}C ; o/y uno o más nitrógeno pueden estar enriquecidos en ^{14}N . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacciones (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto de ^{18}F o marcado puede desearse particularmente para estudios de PET o SPECT. Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

40 Además, el enriquecimiento con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VII. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en el presente documento, significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Los compuestos enriquecidos isotópicamente según una cualquiera de las fórmulas I' y I a VII pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo enriquecido isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no enriquecido empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquéllos en los que el disolvente de cristalización puede sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Compuestos de la invención, es decir compuestos de fórmula I o I' que contienen grupos que pueden actuar como

donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I o I' mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, sublimación conjunta, fusión conjunta o puesta en contacto en disolución de compuestos de fórmula I con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y el aislamiento de los cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Así, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula I o I'.

Tal como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualquiera de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, tal como conocería un experto habitual en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad de proteína, o mejorará los síntomas, aliviará los estados, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente un estado, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, o (ii) asociado con actividad aldosterona sintasa y/o CYP11B1, o (iii) caracterizado por actividad anómala de aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o (2) reducir o inhibir la actividad de aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o (3) reducir o inhibir la expresión de aldosterona sintasa y/o CYP11B1. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o un tejido, o un medio o un material biológico no celular, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de aldosterona sintasa y/o CYP11B1; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de aldosterona sintasa y/o CYP11B1.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma o trastorno, o enfermedad dado, o una disminución significativa en la actividad de nivel inicial de una actividad o un proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentización o detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere al alivio o la mejora de al menos un parámetro físico incluyendo aquéllos que pueden no ser apreciables por el paciente. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o el trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma apreciable), o bien fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico); o bien ambos. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la prevención o el retraso de la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "un/o", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) han de interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique de otro modo en el presente documento o esté claramente en contradicción con el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o esté por lo demás claramente en contradicción por el contexto. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos, o redacción a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento pretende meramente ilustrar mejor la invención y no representa una limitación del alcance de la invención reivindicado por lo demás.

Los compuestos de la presente invención se obtienen o bien como la forma libre, o bien como una sal de los mismos, o bien como derivados de profármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos se conocen bien por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no excluyentes, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o suministro localizado a un(os) sitio(s) de acción. De manera deseable para un profármaco portador de este tipo, la unión entre el resto de fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier resto de transporte liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en los que el resto de transporte pretende potenciar la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporciona liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilicidad aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio aumentada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica no deseada). Por ejemplo, puede aumentarse la lipofilicidad mediante la esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acrilo de tioles y derivados de O-acilo de alcoholes o fenoles, en los que acilo tiene un significado tal como se define en el presente documento. Se prefieren derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvolisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o di-sustituido, tales como los ésteres de ω -(amino, mono o di-(alquil inferior)amino, carboxi, alcoxicarbonil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonil inferior o di-(alquil inferior)aminocarbonil)alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

ASPECTOS GENERALES DE SÍNTESIS

Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otro modo. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999.

Pueden prepararse sales de compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal de manera conocida *per se*. Por ejemplo, pueden formarse sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácido, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con compuestos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose

preferiblemente cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Pueden formarse sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sal ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse de manera habitual en los compuestos libres; sales de metales y amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Pueden separarse mezclas de isómeros que pueden obtenerse según la invención de manera conocida *per se* en los isómeros individuales; pueden separarse diastereoisómeros, por ejemplo, mediante reparto entre mezclas de disolventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía de líquidos de presión media sobre una columna de fase inversa, y pueden separarse racematos, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos de formación de sal ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse así, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y los productos finales pueden someterse a tratamiento final y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados en el presente documento anteriormente y a continuación en el presente documento.

Todas las etapas de procedimiento mencionadas a continuación en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción condiciones que se conocen *per se*, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo, intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo, en forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo, a desde -80 hasta $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta $40^{\circ}C$ o a la temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado a presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las fases de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros deseada, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, de manera análoga a los métodos descritos en el presente documento.

Los disolventes de los que pueden seleccionarse los disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil éter o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de esos disolventes, por ejemplo, disoluciones acuosas, a menos que se indique de otro modo en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento final, por ejemplo, mediante cromatografía o reparto.

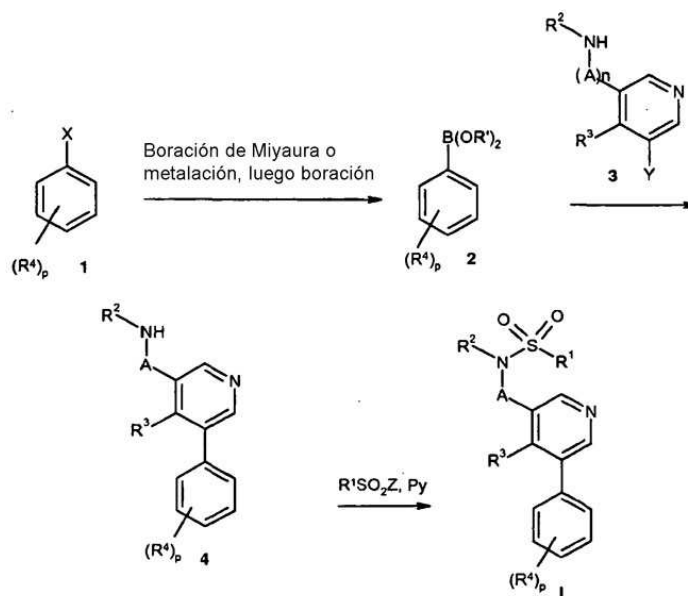
Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente usado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La invención también se refiere a aquellas formas del procedimiento en las que un compuesto que puede obtenerse como un producto intermedio en cualquier fase del procedimiento se usa como material de partida y las etapas de procedimiento restantes se llevan a cabo, o en el que un material de partida se forma en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que

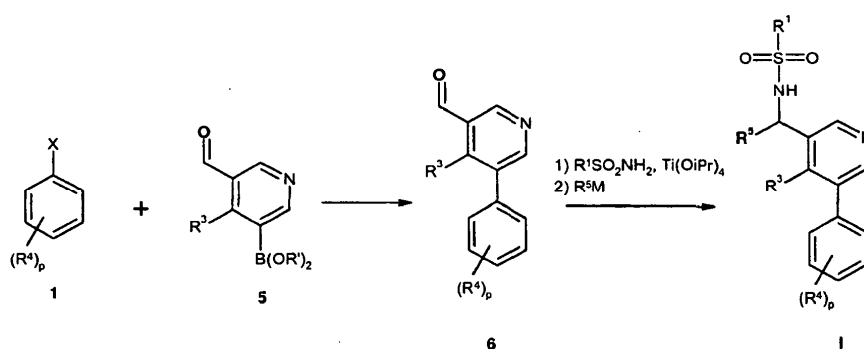
puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención se produce en las condiciones del procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*.

5 Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21).

10 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos en los siguientes esquemas, ejemplos, y usando técnicas reconocidas en la técnica. Todos los compuestos descritos en el presente documento están incluidos en la invención como compuestos. Pueden sintetizarse compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, según al menos uno de los métodos descritos en los esquemas 1 a 4, en los que las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A y p son tal como se definen en la fórmula I o I' citadas anteriormente.

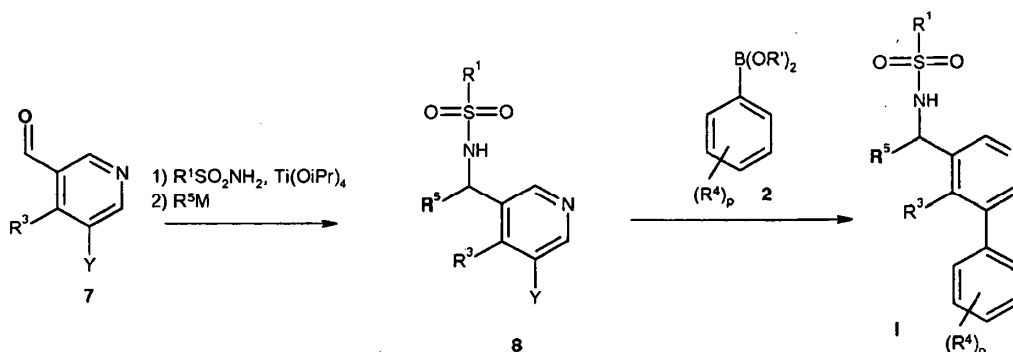


Esquema 1

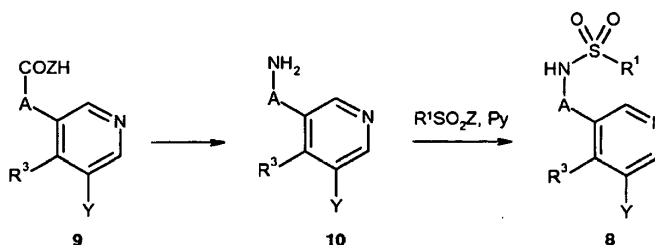


15

Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

5

Generalmente, pueden prepararse los compuestos de fórmula (I) o (I') según el esquema 1. El haluro (o triflato) de arilo 1 (X = Br, I, OTf) experimenta boración de Miyaura o metalación (por ejemplo, litación dirigida a orto, intercambio de halógeno-metal) seguida por boración para dar el éster (o ácido) arilborónico 2, que se acopla posteriormente con el haluro de piridilo 3 (Y = Br, I u OTf) en condiciones típicas de la reacción de Suzuki para generar la aril-piridil-amina 4. La sulfonilación de 4 con haluro de sulfonilo (Z = Cl, F, Br) en piridina produce la aril-piridil-sulfonamida I correspondiente. Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) o (I') en los que el anillo C es heteroarilo de manera similar sustituyendo el ácido (o éster) aril/fenilborónico 2 por ácido (o éster) heteroarilborónico. Alternativamente, pueden sintetizarse los compuestos de fórmula (I) o (I'), según el esquema 2. El acoplamiento de Suzuki del haluro de arilo 1 (X = Br, I, OTf) con éster (o ácido) piridilborónico 5 (es decir, en -B(OR')₂, R' es H o alquilo o 2 R' se combinan para formar un anillo de heterociclilo) produce el aril-piridil-aldehído 6, que se trata en primer lugar con sulfonamida en presencia de alcóxido de titanio (IV) y posteriormente reacciona con nucleófilos (por ejemplo, R⁵M es hidruro, reactivos de Grignard, organolitio, organocinc u otros reactivos organometálicos) para generar I. Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) o (I') en los que el anillo C es heteroarilo de manera similar sustituyendo el haluro de arilo (haluro de fenilo) 1 por haluro de heteroarilo. La síntesis de compuestos de fórmula (I) o (I'), (n = 1) también puede lograrse cambiando el orden de la adición de Suzuki y nucleófila según el esquema 3. El haluro de formilpiridilo 7 se trata con sulfonamida en presencia de alcóxido de titanio (IV) y posteriormente reacciona con nucleófilos (por ejemplo, R⁵M es hidruro, reactivos de Grignard, organolitio, organocinc u otros reactivos organometálicos) para generar 8, que experimenta acoplamiento de Suzuki con el éster arilborónico 2 y produce I. los compuestos 7 están disponibles comercialmente o pueden obtenerse fácilmente mediante la reducción del nitrilo correspondiente al aldehído usando por ejemplo, DIBAL (hidruro de di-isobutilaluminio) u otros agentes reductores. Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que el anillo C es heteroarilo de manera similar sustituyendo el ácido (o éster) aril/fenilborónico 2 por ácido (o éster) heteroarilborónico.

Alternativamente, 8 puede sintetizarse en el enfoque descrito en el esquema 4. El ácido carboxílico o la amida 9 (Z=O o NH) experimenta transposición de Curtius o Hofmann para dar la amina 10, que al someterse a sulfonilación con haluro de sulfonilo (Z = Cl, F, Br) en piridina, produce la aril-piridil-sulfonamida 8 correspondiente.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en los que un producto intermedio que puede obtenerse en cualquier fase de los mismos se usa como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *en situ* en las condiciones de reacción, o en los que los componentes de reacción se usan en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

También pueden convertirse compuestos de la invención y productos intermedios unos en otros según métodos conocidos generalmente *per se*.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares tales como oral administración, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden producirse en forma sólida incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo disoluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

10 Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

15 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

20 Los comprimidos pueden estar o bien recubiertos con película o bien con recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

25 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Se preparan composiciones destinadas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y gustosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

40 Determinadas composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%, o contienen aproximadamente el 1-50%, del principio activo.

50 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones

acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para el suministro mediante aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para el uso profiláctico en cremas solares, lociones, pulverizaciones y similares. Por tanto, son particularmente idóneos para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizadores, estabilizadores, agentes de potenciación de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (o bien solo, o bien como una mezcla, por ejemplo, una combinación seca con lactosa, o bien una partícula componente mezclada, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de determinados compuestos. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y blísteres de tipo tira.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades de modulación de aldosterona sintasa y/o CYP11B1, por ejemplo, tal como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y por tanto están indicados para terapia.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: hipopotasemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, cefaleas migrañosas, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial o necrosis fibrinoide de arterias coronarias, síndrome de Cushing, nivel excesivo de cortisol, el síndrome por ACTH ectópica, el cambio en masa corticosuprarrenal, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD) por complejo de Carney (CNC), anorexia nerviosa, intoxicación etílica crónica, síndrome de abstinencia de nicotina o cocaína, el síndrome de estrés postraumático, el deterioro cognitivo después de un ictus, el exceso de mineralocorticoides inducido por cortisol.

Por tanto, como realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de aldosterona sintasa y/o CYP11B1. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, de manera adecuada hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardíaca o miocárdica y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, de manera más adecuada insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca o miocárdica, insuficiencia renal, hipertensión o arritmia ventricular. En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de aldosterona sintasa y/o CYP11B1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, de manera adecuada hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca

congestiva, fibrilación auricular, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis tales como fibrosis cardiaca o miocárdica y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, de manera más adecuada insuficiencia cardiaca congestiva, fibrosis cardiaca o miocárdica, insuficiencia renal, hipertensión o arritmia ventricular.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 0,01-500 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 0,01-250 mg o aproximadamente 0,01-150 mg o aproximadamente 0,01-100 mg, o aproximadamente 0,01-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad del mismo que esté tratándose. Un médico, médico clínico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro*. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, preferiblemente disoluciones acuosas. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,0001-500 mg/kg, o entre aproximadamente 0,0001-100 mg/kg, o entre aproximadamente 0,0003-10 mg/kg.

La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los métodos *in vitro* descritos a continuación.

En particular, pueden determinarse las actividades inhibitoras de aldosterona sintasa *in vitro* mediante el siguiente ensayo.

Se obtuvo la línea celular NCI-H295R de carcinoma corticosuprarrenal humano de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, VA). Se adquirieron el complemento de insulina/transferrina/selenio (ITS)-A (100x), DMEM/F-12, antibiótico/antimicótico (100x) y suero bovino fetal (FBS) de Invitrogen (Carlsbad, CA). Se obtuvieron perlas del ensayo de proximidad por centelleo (SPA) de PVT con anticuerpo anti-ratón y placas de 96 pocillos NBS de GE Health Sciences (Piscataway, NJ) y Corning (Acton, MA), respectivamente. Se adquirieron placas de fondo plano de 96 pocillos de color negro sólidas de Costar (Corning, NY). Se adquirieron aldosterona y angiotensina (Ang II) de Sigma (St. Louis, MO). Se adquirió D-[1,2,6,7- 3 H(N)]aldosterona de PerkinElmer (Boston, MA). Nu-serum era un producto de BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

Para la medición *in vitro* de la actividad aldosterona, se siembran células de carcinoma suprarrenal humano NCI-H295R en placas de 96 pocillos NBS a una densidad de 25.000 células/pocillo en 100 μ l de un medio de crecimiento que contiene DMEM/F12 complementado con FCS al 10%, Nu-serum al 2,5%, 1 μ g de ITS/ml y antibiótico/antimicótico 1 x. Se cambia el medio tras el cultivo durante 3 días a 37°C bajo una atmósfera del 5% de CO₂/el 95% de aire. Al día siguiente, se enjuagan las células con 100 μ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incuban con 100 μ l de medio de tratamiento que contiene Ang II 1 μ M y un compuesto a diferentes concentraciones en pocillos por cuadruplicado a 37°C durante 24 h. Al final de la incubación, se retiran 50 μ l de medio de cada pocillo para la medición de la producción de aldosterona mediante un SPA usando anticuerpos monoclonales anti-aldosterona de ratón.

También puede realizarse la medición de la actividad aldosterona usando un formato de placa de 96 pocillos. Se incuban cada muestra de prueba con 0,02 μ Ci de D-[1,2,6,7- 3 H(N)]aldosterona y 0,3 μ g de anticuerpo anti-aldosterona en PBS que contiene Triton X-100 al 0,1%, albúmina sérica bovina al 0,1% y glicerol al 12% en un volumen total de 200 μ l a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añaden las perlas de SPA de PVT con anticuerpo anti-ratón (50 μ l) a cada pocillo y se incuban durante la noche a temperatura ambiente antes del recuento en un contador de placas Microbeta. Se calcula la cantidad de aldosterona en cada muestra mediante la comparación con una curva patrón generada usando cantidades conocidas de la hormona.

Pueden determinarse las actividades inhibitoras *in vitro* para CYP11B1 mediante el siguiente ensayo.

Se aisló originariamente la línea celular NCI-H295R a partir de un carcinoma corticosuprarrenal y se ha caracterizado en la bibliografía a través de la secreción estimulable de hormonas esteroideas y la presencia de las enzimas esenciales para la esteroidogénesis. Por tanto, las células NCI-H295R tienen CYP11B1 (esteroide 11 β -hidroxilasa). Las células muestran la propiedad fisiológica de células corticosuprarrenales fetales humanas no diferenciadas en zonas que, sin embargo, tienen la capacidad para producir las hormonas esteroideas que se forman en las tres zonas distinguibles fenotípicamente en la corteza suprarrenal adulta.

5 Se hacen crecer las células NCI-H295R (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC, Rockville, MD, EE.UU.) en medio Ham F12 de Dulbecco modificado por Eagle (DME/F12), que se ha complementado con Ulroser SF Serum (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, Francia), insulina, transferrina, selenito (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, EE.UU.) y antibióticos en recipientes de cultivo tisular de 75 cm² a 37°C y en una atmósfera del 95% de aire-el 5% de dióxido de carbono. Posteriormente se transfieren las células para la formación de colonias a un recipiente de incubación de 24 pocillos. Se cultivan en medio DME/F12, que ahora se complementa con suero bovino al 0,1% en vez de Ulroser SF durante 24 horas. Se inicia el experimento cultivando las células en medio DME/F12 que se complementa con albúmina sérica bovina al 0,1% y compuesto de prueba, en presencia o ausencia de estimulantes celulares, durante 72 horas. Se añade la sustancia de prueba en un intervalo de concentración de desde 0,2 nanomolar hasta 20 milimolar. Estimulantes celulares que pueden usarse son angiotensina II (1 D o 100 nanomolar), iones potasio (16 milimolar), forskolina (10 micromolar) o una combinación de dos estimulantes.

Puede detectarse la excreción de aldosterona, cortisol, corticosterona y estradiol/estrone en el medio de cultivo y cuantificarse mediante anticuerpos monoclonales específicos, disponibles comercialmente en radioinmunoensayos según las instrucciones del fabricante.

15 Puede usarse la inhibición de la liberación de determinados esteroides como medida de la inhibición de la enzima respectiva por los compuestos de prueba añadidos. Se calcula la inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto por medio de una representación gráfica de inhibición que se caracteriza por una CI₅₀.

20 Se determinan los valores de CI₅₀ para compuestos de prueba activos mediante un análisis de regresión lineal sencillo para construir representaciones gráficas de inhibición sin ponderación de los datos. Se calcula la representación gráfica de inhibición mediante el ajuste de una función logística de 4 parámetros para los puntos de datos sin tratar usando el método de mínimos cuadrados. La ecuación de la función logística de 4 parámetros se calcula tal como sigue: $Y = (d-a) / ((1 + (x/c)^b)) + a$, en la que: a = nivel de datos mínimo, b = gradiente, c = ICED, d = nivel de datos máximo, x = concentración de inhibidor.

25 La actividad de inhibición de la producción de aldosterona también puede expresarse en porcentaje de inhibición (% de inhibición) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1 μM), que es el nivel de aldosterona cuando se trata la célula con la concentración dada de un compuesto de esta invención (por ejemplo, concentración de 1 μM) frente a la excreción de aldosterona cuando la célula está libre del compuesto de la invención:

$$\% \text{ de inhibición de la producción de aldosterona} = [(Y-X)/Y] \times 100$$

30 en la que X es el nivel de aldosterona cuando se trata la célula con un compuesto de fórmula I; e Y es el nivel de aldosterona cuando la célula está libre de compuesto de fórmula I.

La actividad de inhibición de la producción de CYP11B1 también puede expresarse en porcentaje de inhibición (% de inhibición) a una concentración dada (por ejemplo, % de inhibición a 1 μM), que es el nivel de cortisol cuando se trata la célula con la concentración dada de un compuesto de la invención (por ejemplo, concentración de 1 μM) frente a la excreción de cortisol cuando la célula está libre del compuesto de la invención.

35
$$\% \text{ de inhibición de la producción de cortisol} = [(Y'-X')/Y'] \times 100$$

en la que X' es el nivel de cortisol cuando se trata la célula con un compuesto de fórmula I; e Y' es el nivel de cortisol cuando la célula está libre de compuesto de fórmula I.

Usando los ensayos de prueba (tal como se describieron anteriormente) los compuestos de la invención presentan eficacia inhibidora tal como se muestra en la tabla 1, proporcionada a continuación.

40

Tabla 1 Actividad inhibidora de compuestos:

Compuesto	Secreción celular de aldosterona (CI ₅₀ nM)	Secreción celular de cortisol (% de inhibición a 1 μM)
N-(1-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida: Enantiómero 1 Enantiómero 2	64 140	38 27
N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida: Enantiómero 1 Enantiómero 2	49 74	53 50
N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)butil)etanosulfonamida: Racemato Enantiómero 1	132 89	25 26
N-((5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida: Enantiómero 1 Enantiómero 2	111 41	25 44
(S)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida: (R)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:	24 56	38 29
N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida	5	63
N-((5-(4-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida	167	39
N-((5-(4-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida	42	31
N-(ciclopropil(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida	110	20
N-((5-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida	22	21
N-(ciclopropil(5-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida	5	39

(continuación)

Compuesto	Secreción celular de aldosterona (CI ₅₀ nM)	Secreción celular de cortisol (% de inhibición a 1 μM)
{[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-(2-hidroxietil)-amida del ácido etanosulfónico	20	51
{[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-isobutil-amida del ácido etanosulfónico	98	35

5 El compuesto de la presente invención puede administrarse o bien simultáneamente a, o bien antes de o bien después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

10 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéutico como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II y VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de las fórmulas I', I, II o VI y el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

15 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente.

20 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de las fórmulas I', I, II, VI o VII. En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un envase, frasco dividido o paquete con lámina metálica dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, tal como se usa normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

25 El kit de la invención puede usarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para ajustar la dosis de las composiciones separadas unas frente a otras. Para asistir en el cumplimiento, el kit de la invención comprende normalmente instrucciones para la administración.

30 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede fabricarse y/o formularse por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ponerse juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o con la orientación del médico) poco antes de la administración; (iii) por los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

35 Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas I', I, II, VI o VII en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en el que el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en el que el medicamento se prepara para la administración con un compuesto de las fórmulas I', I, II, VI o VII.

40

La invención también proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11 B1, en el que el compuesto de las fórmulas I', I, II, VI o VII se prepara

para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en el que el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII. La invención también proporciona un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en el que el compuesto de las fórmulas I', I, II, VI o VII se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11 B1, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII.

La invención también proporciona el uso de un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11B1, en el que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en el plazo de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado mediado por aldosterona sintasa y/o CYP11 B1, en el que el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, en el plazo de 24 horas) con un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista de los receptores de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de canales de calcio (CCB), un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente para la reducción de obesidad, un bloqueante de los receptores de aldosterona, un bloqueante de los receptores de endotelinas o un inhibidor de CETP.

Todavía en otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a métodos en los que el compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o un compuesto descrito por lo demás en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra en combinación con un segundo agente.

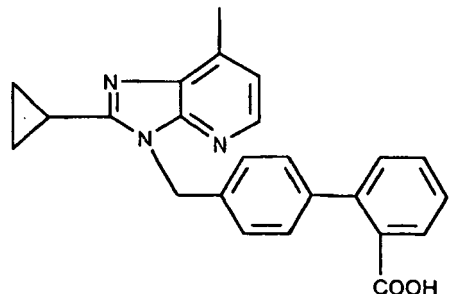
El término "en combinación con" un segundo agente o tratamiento incluye la coadministración del compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto según una cualquiera de las fórmulas I', I, II, VI y VII o un compuesto descrito por lo demás en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con el segundo agente o tratamiento, la administración del compuesto de la invención en primer lugar, seguido por el segundo agente o tratamiento y la administración del segundo agente o tratamiento en primer lugar, seguido por el compuesto de la invención.

El término "segundo agente" incluye cualquier agente que se conoce en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, un trastorno asociado a aldosterona sintasa, tal como, por ejemplo, hipopotasemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinoapatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, cefaleas migrañosas, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, lesiones cardíacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial y necrosis fibrinoide de arterias coronarias. Además, el segundo agente puede ser cualquier agente beneficioso para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de segundos agentes incluyen inhibidores de HMG-Co-A reductasa, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes de canales de calcio (CCB), inhibidores dobles de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, miméticos de ApoA-I, agentes antidiabéticos, agentes para la reducción de obesidad, bloqueantes de los receptores de aldosterona, bloqueantes de los receptores de endotelinas e inhibidores de CETP.

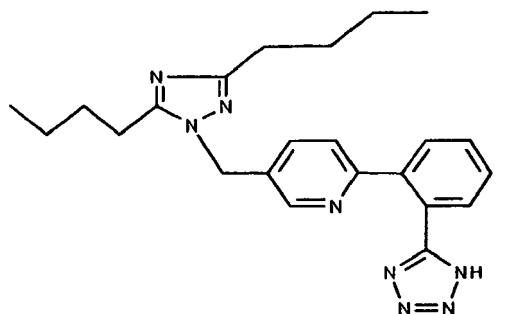
Se entiende que un antagonista de los receptores de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un principio activo que se une al subtipo de receptor AT₁ del receptor de angiotensina II pero que no da como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como antihipertensivos o para tratar insuficiencia cardíaca congestiva.

La clase de antagonistas del receptor AT₁ comprenden compuestos que tienen características estructurales diferentes, prefiriéndose esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán, losartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula

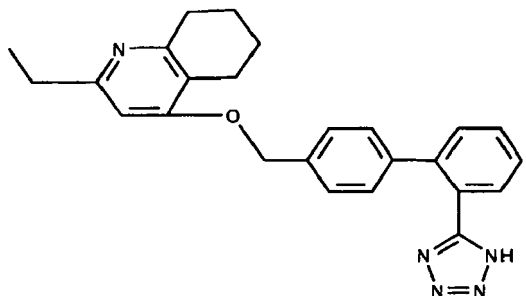


5

el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente fórmula



10 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antagonistas del receptor AT₁ preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, el más preferido es valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también denominados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden usarse para disminuir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fludostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina y velostatina, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

20 El término "inhibidor de la ACE" (también denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de angiotensina I en angiotensina II. Tales compuestos pueden usarse para la regulación de la tensión arterial y para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva. Los ejemplos incluyen alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

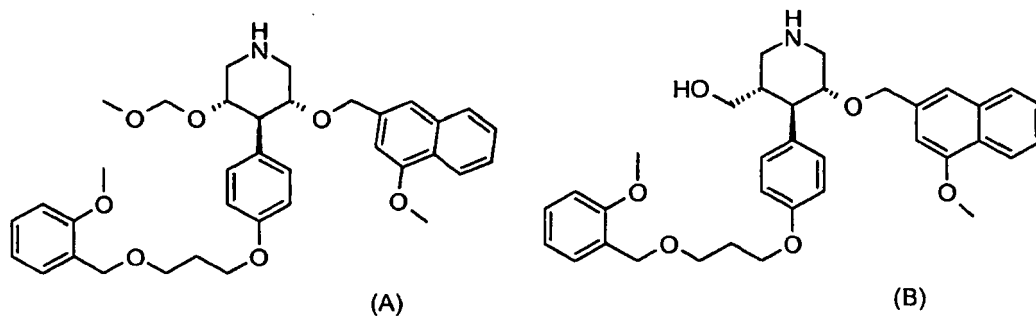
25 El término "bloqueante de canales de calcio (CCB)" incluye dihidropiridinas (DHP) y compuestos distintos a DHP (por ejemplo, CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamilo). Los ejemplos incluyen amlodipino, felodipino, riosidino,

isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino, y es preferiblemente un compuesto distinto a DHP representativo seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Pueden usarse los CCB como fármacos antihipertensivos, contra la angina de pecho o antiarrítmicos.

El término "inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP)" incluye omapatrilat (véase el documento EP 629627), fasidotril o fasidotrilat, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "antagonista de endotelina" incluye bosentano (véase el documento EP 526708 A), tezosentano (véase el documento WO 96/19459), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "inhibidor de renina" incluye ditekireno (nombre químico: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-prolil-L-fenilalanil-N-[2-hidroxi-5-metil-1-(2-metilpropil)-4-[[[2-metil-1-[(2-piridinilmetil)amino]carbonil]butil]amino]carbonil]hexil]-N-alfa-metil-L-histidinamida); terlakireno (nombre químico: [R-(R*,S*)]-N-(4-morfolinilcarbonil)-L-fenilalanil-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-(1-metiletoxi)-3-oxopropil]-S-metil-L-cisteinamida); aliskireno (nombre químico: (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2,2-dimetiletil)-4-hidroxi-7-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-8-metil-2-(propan-2-il)nonanamida) y zankireno (nombre químico: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(ciclohexilmetil)-2,3-dihidroxi-5-metilhexil]-alfa-[[2-[[[4-metil-1-piperazinil]sulfonil]metil]-1-oxo-3-fenilpropil]-amino]-4-tiazolepropanamida), o sales de clorhidrato de los mismos, o SPP630, SPP635 y SPP800 desarrollados por Speedel o RO 66-1132 y RO 66-1168 de fórmula (A) y (B):



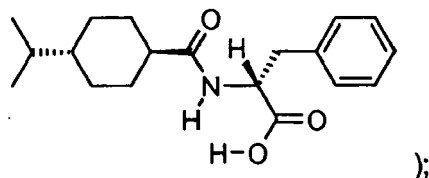
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "aliskireno", si no se define específicamente, ha de entenderse tanto como la base libre como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo más preferiblemente una sal de hemifumarato del mismo.

El término "diurético" incluye derivados de tiazida (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clortalidona).

El término "mimético de ApoA-I" incluye péptidos D4F (por ejemplo, de fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

El término "agente antidiabético" incluye potenciadores de la secreción de insulina que promueven la secreción de insulina a partir de células β pancreáticas. Los ejemplos incluyen derivados de biguanida (por ejemplo, metformina), sulfonilureas (SU) (por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirrolidinilamino)carbonil]-bencenosulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida y tolliclamida), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de fenilalanina (por ejemplo, nateglinida [N-(trans-4-isopropilciclohexilcarbonil)-D-fenilalanina] (véanse los documentos EP 196222 y EP 526171) de fórmula



repaglinida [ácido (S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil]benzoico] (véanse los documentos EP 589874, EP 147850 A2, en particular el ejemplo 11 en la página 61 y EP 207331 A1); (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinlicarbonil)-propionato de calcio dihidratado (por ejemplo, mitiglinida (véase el documento EP 507534)); y glimepirida (véase el documento EP 31058). Los ejemplos adicionales incluyen inhibidores de DPP-IV, GLP-1 y agonistas de GLP-1.

DPP-IV es responsable de inactivar GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y acorta de ese modo la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un estimulador principal de la secreción pancreática de insulina y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de glucosa.

El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferiblemente, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV se dan a conocer en cada caso genérica y específicamente por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso en particular en las reivindicaciones de compuesto y los productos finales en los ejemplos de trabajo, el contenido de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan por la presente a la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se dan a conocer específicamente en el ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y el ejemplo 1 del documento WO 00/34241, respectivamente.

GLP-1 es una proteína insulino-trópica que se describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt *et al.* en *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 y en el documento US 5.705.483.

El término "agonistas de GLP-1" incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se dan a conocer en particular en los documentos US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 y por C. Orskov *et al.* en *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Los ejemplos adicionales incluyen GLP-1(7-37), compuesto en el que la funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg³⁶ se desplaza por Gly en la posición 37^a de la molécula de GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos del mismo incluyendo GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetil-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se da especial preferencia al análogo agonista de GLP extendina 4, descrita por Greig *et al.* en *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

También están incluidos en la definición "agente antidiabético" potenciadores de la sensibilidad a insulina que restablecen una función alterada del receptor de insulina para reducir la resistencia a la insulina y potenciar por consiguiente la sensibilidad a la insulina. Los ejemplos incluyen derivados de tiazolidindiona hipoglucémicos (por ejemplo, glitazona, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopirán-6-il)metil-tiazolidin-2,4-diona (englitazona), 5-[[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (darglitazona), 5-[[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (ciglitazona), 5-[[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (DRF2189), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidin-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[[2,4-dioxo-5-tiazolidinil]metil]fenil}metano (YM268), 5-[[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (AD-5075), 5-[[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidin-2,4-diona (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona, 5-[[3-(4-cloro-fenil)-2-propinil]-5-fenilsulfonil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[[3-(4-clorofenil)-2-propinil]-5-(4-fluorofenil-sulfonil)metil]tiazolidin-2,4-diona, 5-[[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (rosiglitazona), 5-[[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil]tiazolidin-2,4-diona (pioglitazona), 5-[[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-il)metoxi)fenil]-metil]-tiazolidin-2,4-diona (troglitazona), 5-[[6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-il]metil]-tiazolidin-2,4-diona (MCC555), 5-[[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil]tiazolidin-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297)).

Los agentes antidiabéticos adicionales incluyen, moduladores de la ruta de señalización de la insulina, como inhibidores de proteína tirosina fosfatasas (PTPasas), compuestos miméticos de molécula no pequeña antidiabéticos e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT); compuestos que incluyen en una producción desregulada de glucosa hepática, como inhibidores de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-Bpasa), inhibidores de glucógeno fosforilasa (GP), antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK); inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDHK); inhibidores del vaciado gástrico; insulina; inhibidores de GSK-3; agonistas de receptores X de retinoides (RXR); agonistas de beta-3 AR; agonistas de proteínas de desacoplamiento (UCP); agonistas de PPAR γ de tipo distinto a glitazona; agonistas dobles de PPAR α /PPAR γ ; compuestos que contienen vanadio antidiabéticos; hormonas incretinas, como péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y agonistas de GLP-1; antagonistas del receptor de imidazolina de células beta; miglitol; antagonistas α_2 -adrenérgicos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "agente para la reducción de obesidad" incluye inhibidores de lipasas (por ejemplo, orlistat) y supresores del apetito (por ejemplo, sibutramina y fentermina).

El término "bloqueante de los receptores de aldosterona" incluye espironolactona y eplerenona.

El término "bloqueante de los receptores de endotelinas" incluye bosentano.

El término "inhibidor de CETP" se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Se determina fácilmente tal actividad de inhibición de CETP por los expertos en la técnica según ensayos convencionales (por ejemplo, patente estadounidense n.º 6.140.343). Los ejemplos incluyen compuestos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 6.140.343 y la patente estadounidense n.º 6.197.786 (por ejemplo, éster etílico del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 6.723.752 (por ejemplo, (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos dados a conocer en la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 10/807.838; derivados polipeptídicos dados a conocer en la patente estadounidense n.º 5.512.548; derivados de rosenonolactona y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol dados a conocer en J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996) y Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996), respectivamente. Además, los inhibidores de CETP también incluyen los dados a conocer en los documentos WO2000/017165, WO2005/095409 y WO2005/097806.

15 Ejemplos de la invención

Abreviaturas comunes:

ap. aparente

ACN acetonitrilo

BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico

20 BOC terc-butil-carboxilo

a ancho

BSA albúmina sérica bovina

cPr ciclopropilo

d doblete

25 dd doblete de dobletes

DCM diclorometano

DIEA dietilisopropilamina

DIPA diisopropilamina

DME 1,4-dimetoxietano

30 DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

EtOAc acetato de etilo

ESI ionización por electropulverización

EtOAc acetato de etilo

35 h hora(s)

HPLC cromatografía de líquidos de alta presión

EMAR espectrometría de masas de alta resolución

- IR espectroscopía infrarroja
- IPA alcohol isopropílico
- KOTMS trimetilsilanolato de potasio
- CL-EM cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
- 5 MeOH metanol
- EM espectrometría de masas
- MW microondas
- m multiplete
- min minutos
- 10 ml mililitro(s)
- m/z razón de masa con respecto a carga
- RMN resonancia magnética nuclear
- ppm partes por millón
- rac racémico
- 15 t.a. temperatura ambiente
- s singlete
- $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenil-fosfina)]paladio (II)-diclorometano
- $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
- 20 s-PHOS 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
- $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
- t triplete
- TEA trietilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- 25 THF tetrahidrofurano
- CCF cromatografía en capa fina
- T.A. temperatura ambiente
- CFS cromatografía de fluidos supercríticos

30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no han de interpretarse como que son limitaciones de la misma. Se facilitan las temperaturas en grados centígrados. Si no se mencionan de otro modo, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente de entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por

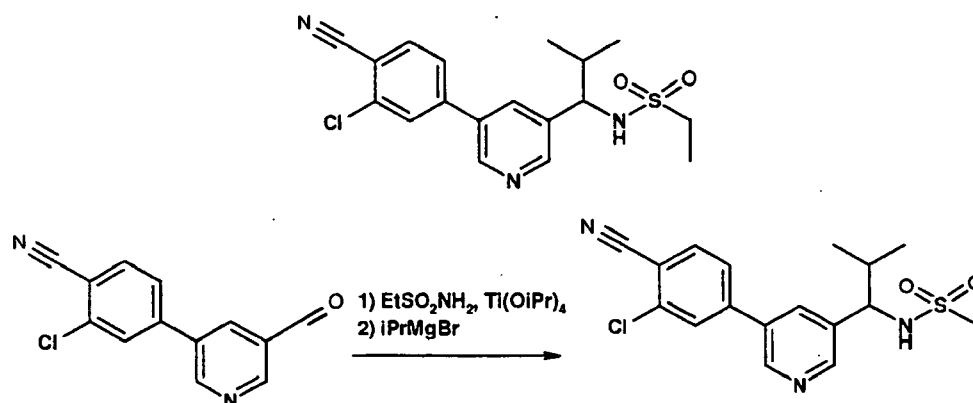
ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, elementos estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes de deshidratación, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente o bien pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica (Houben-Weyl 4ª Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica tal como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)-2-metilpropil)etanosulfonamida:

10



15

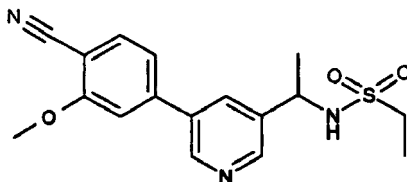
(Procedimiento de reacción de adición de Grignard general): una mezcla de 2-cloro-4-(5-formil-piridin-3-il)-benzonitrilo (0,243 g, 1 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (0,586 ml, 2,000 mmol), etanosulfonamida (0,109 g, 1,000 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (15 ml) y se enfrió hasta -40°C. Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de isopropenilmagnesio (1,500 ml, 3,000 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -20°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Tras extinción mediante disolución de NH₄Cl, filtración, extracción con CH₂Cl₂, se secó la disolución sobre Na₂SO₄ y se concentró, se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (MeOH-CH₂Cl₂, v/v, 1%-3%) y produjo un sólido de color amarillo (90 mg). Se separaron los enantiómeros mediante el 40% de EtOH-el 60% de heptano en una columna Chiralpak IA. Primer pico a 14 min (enantiómero 1), segundo pico a 20 min (enantiómero 2). ESI-EM *m/z*: 378,1 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,76-2,91 (m, 2H), 4,36 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H).

20

Se sintetizaron los siguientes compuestos de manera similar:

25

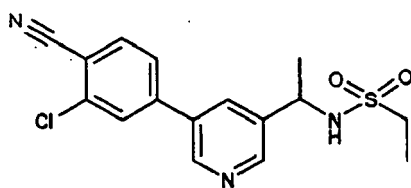
Ejemplo 2: N-(1-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida:



30

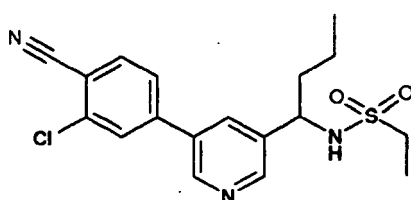
Se usó en este caso el procedimiento de reacción de adición de Grignard general descrito en el ejemplo 1. Se separaron dos enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA, MeOH al 20% en CFS. Flujo 40, presión 20,00) enantiómero 1: t₁ = 1,47 min, enantiómero 2: t₂ = 2,13 min. EMAR 345,11623 para M⁺, C₁₇H₁₉N₃O₃S requiere 345,11471. ESI-EM *m/z*: 346,0 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (t, J = 7,29 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,58 (d, J = 5,04 Hz, 1 H), 4,71-4,75 (m, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,6 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 3: N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida



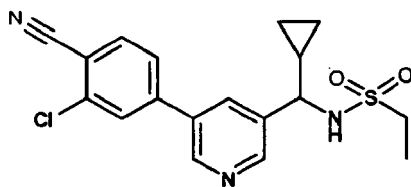
5 Se usó en este caso el procedimiento de reacción de adición de Grignard general descrito en el ejemplo 1. Se separaron dos enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA-H, MeOH al 20% en CFS. Flujo 80, presión 130) para dar el enantiómero 1: t₁ = 5 min, enantiómero 2: t₂ = 10 min. ESI-EM m/z: 349,9 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 4: N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)butil)etanosulfonamida



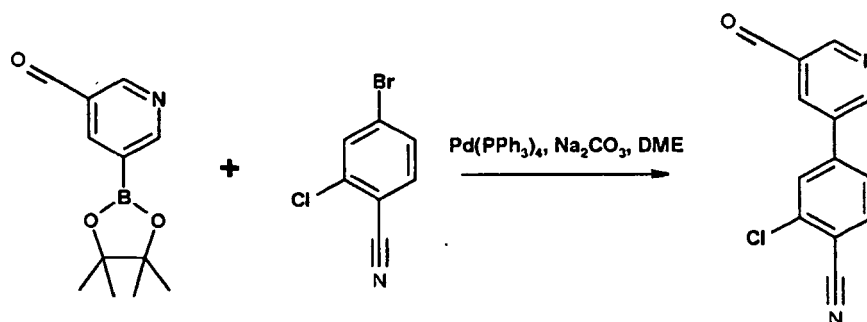
10 Se usó en este caso el procedimiento de reacción de adición de Grignard general descrito en el ejemplo 1. Se separaron dos enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA-H, heptano-Etanol, v/v, 60:40). enantiómero 1: t₁ = 10 min, enantiómero 2: t₂ = 16,9 min. ESI-EM m/z: 378,2 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 0,99 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), 1,29-1,52 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 2H), 2,79-2,99 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,6, 8 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 5: N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:



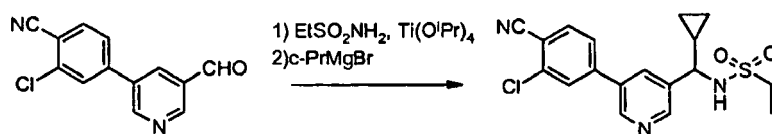
15

Etapa 1a: Síntesis de 2-cloro-4-(5-formil-piridin-3-il)-benzonitrilo



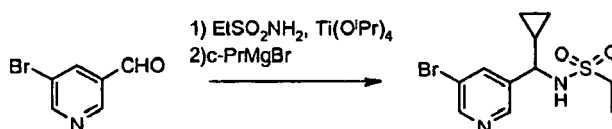
20 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (1,082 g, 5 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinaldehído (1,165 g, 5,00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,144 g, 0,125 mmol), carbonato de sodio (2,5 ml, 5,00 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 6 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido y se lavó mediante acetato de etilo y agua. Tras secar a vacío, se recogió un polvo de color amarillo (1 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (dd, J = 1,68, 8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,68 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 2,24 Hz, 2,04 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

Etapa 1b (Método 1): Síntesis de N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



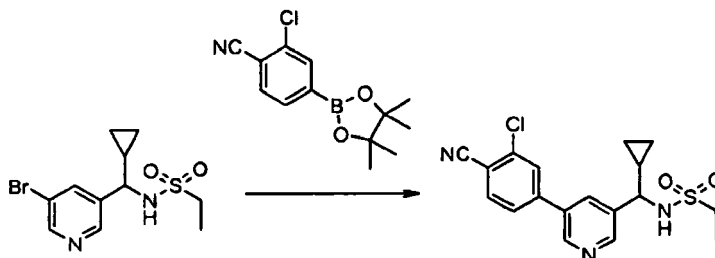
5 Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,365 ml, 1,245 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-(5-formilpiridin-3-il)benzonitrilo (tal como se preparó en la etapa 1a; 0,151 g, 0,622 mmol), etanosulfonamida (0,085 g, 0,778 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 4 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (5 ml) y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (3,73 ml, 1,867 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras extinción mediante disolución saturada de NH_4Cl , se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano, v/v, 40%-60%) y produjo un sólido de color ligeramente amarillo.

Etapa 1 (Método 2): Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



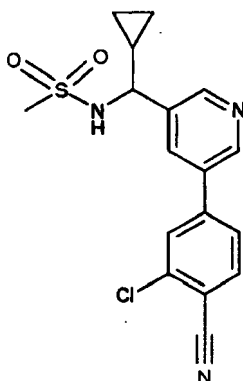
10 Se calentó a reflujo una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (372 mg, 2 mmol), etanosulfonamida (273 mg, 2,500 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (1172 μl , 4,00 mmol) en tolueno (20 ml) durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (25 ml) y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio (10 ml, 5,00 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -20°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Tras extinción mediante disolución saturada de NH_4Cl , filtración, extracción con CH_2Cl_2 , se secó la disolución sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano, v/v, 10%-35%) y produjo el producto del título como un aceite (430 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,2-0,3 (m, 1 H), 0,4-0,5 (m, 1 H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,6-0,7 (m, 1 H), 1,0-1,1 (m, 1 H), 1,1-1,2 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,51 (da, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

20 Etapa 2 (Método 2): Síntesis de N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



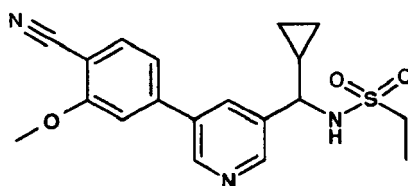
25 Se calentó hasta 100°C una mezcla de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (5 g, 15,66 mmol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (tal como se preparó en el ejemplo 1, etapa 1; 4,13 g, 15,66 mmol), carbonato de sodio (15,66 ml, 31,3 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,320 g, 0,392 mmol) en DMF (100 ml) durante 25 min. Tras concentración, se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se filtró a través de una capa de Na_2SO_4 . Se absorbió la disolución en Celite y se concentró. Se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano, 30%-50%-80%, v/v) y produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (5,0 g). La separación quiral mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H usando cromatografía de fluidos supercríticos, metanol al 25% a 65 gramos por minuto con CO_2 supercrítico) produjo el enantiómero 1 (S)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 3 min) y el enantiómero 2 (R)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 4 min). ESI-EM m/z : 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,37-0,40 (m, 1H), 0,51-0,55 (m, 1H), 0,57-0,68 (m, 1 H), 0,70-0,77 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,85 (dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,5$ Hz, 8 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

35 **Ejemplo 6:** N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)metanosulfonamida:



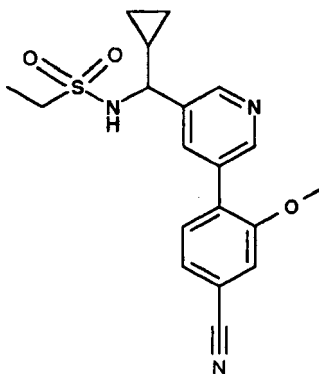
Se añadió isopropóxido de titanio (1,16 ml, 3,96 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-(5-formil-piridin-3-il)-benzonitrilo (480 mg, 1,98 mmol) y metanosulfonamida (188 mg, 1,98 mmol) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente. Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (10 ml) y se enfrió hasta -40°C. Se añadió gota a gota una disolución de c-PrMgBr (0,5 M en THF, 11,9 ml, 5,93 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -36°C durante 1 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de disolución saturada de NH₄Cl. Se filtró la mezcla resultante y se separó la fase orgánica. Tras concentración, se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (MeOH-CH₂Cl₂, v/v, 0-3%) dando N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)metanosulfonamida (351 mg, 49%); ESI-EM *m/z*: 362 [M+1]⁺, ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (4H, s), 3,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 1H). Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IA-H, EtOH/heptano, v/v, 60/40) para dar el enantiómero 1 (1^{er} pico, t = 12,46 min), enantiómero 2 (2^o pico, t = 17,09 min).

Ejemplo 7: N-((5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:

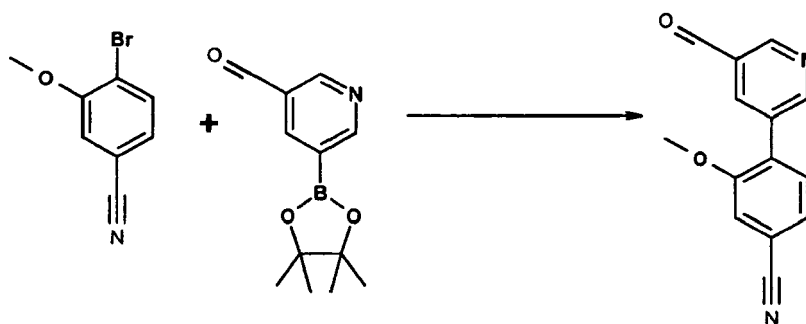


Se usó en este caso el procedimiento de reacción de adición de Grignard general descrito en el ejemplo 1. Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H usando cromatografía de fluidos supercríticos MeOH al 15%:IPA (1:1). ESI-EM *m/z*: 372,2 [M+H]⁺, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,3-0,8 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 2,72-2,86 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,73 (sa, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 8: N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:

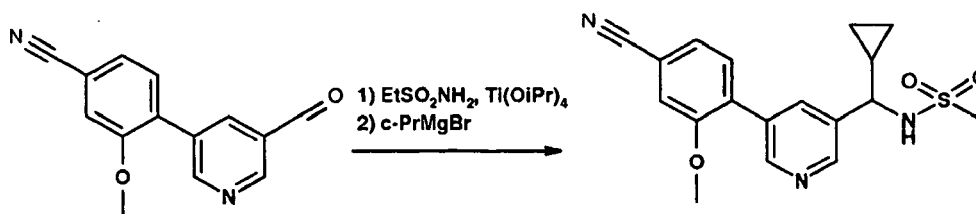


Etapas 1: Síntesis de 4-(5-formil-piridin-3-il)-3-metoxi-benzonitrilo



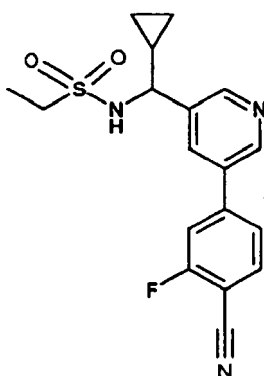
5 Se calentó a 100°C una mezcla de 4-bromo-3-metoxi-benzonitrilo (400 mg, 1,88 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-carbaldehído (440 mg, 1,88 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (108 mg, 0,15 mmol) y Na₂CO₃ (2 M en agua, 1,88 ml, 3,77 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) durante 1,5 h. Tras concentración a vacío, se purificó el residuo resultante mediante columna ultrarrápida dando el compuesto del título (449 mg, 100%) como un sólido blanco; ESI-EM *m/z*: 239 [M+1]⁺.

Etapa 2: N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida

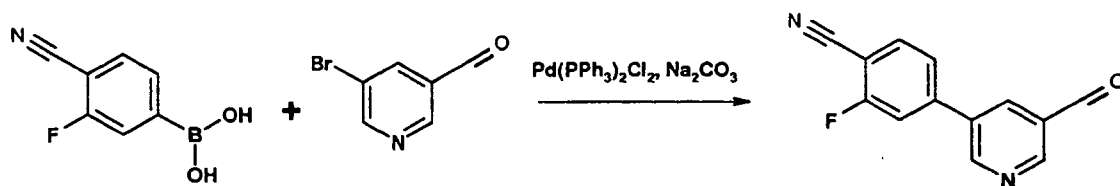


10 Se añadió isopropóxido de titanio (1,1 ml, 3,77 mmol) a una mezcla de 4-(5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)piridin-3-carbaldehído (449 mg, 1,88 mmol) y etanosulfonamida (226 mg, 2,07 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (7 ml) y se añadió gota a gota una disolución de c-PrMgBr (0,5 M en THF, 18,8 ml, 9,42 mmol) a -40°C. Se agitó la mezcla resultante a -36°C durante 1 h. Se añadió disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo y salmuera y posteriormente se filtró. Se separó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano = 0-60%) dando el compuesto del título (182 mg, rendimiento del 26%); ESI-EM *m/z*: 372 [M+1]; ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,59 (1 H, d, *J* = 2,0Hz), 8,57 (1 H, d, *J* = 2,0Hz), 8,07 (1 H, t, *J* = 2,0Hz), 7,54 (1 H, d, *J* = 7,6Hz), 7,49 (1 H, s), 7,45 (1 H, d, *J* = 7,6Hz), 7,42 (1 H, d, *J* = 8,4Hz), 3,89 (3H, s), 3,88 (1 H, d, *J* = 9,2Hz), 3,01-2,88 (2H, m), 1,30-1,25 (1 H, m), 1,25 (1 H, t, *J* = 7,2Hz), 0,77-0,70 (1H, m), 0,64-0,54 (2H, m), 0,48-0,42 (1 H, m) Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H, EtOH/heptano, v/v, 50/50) para dar el enantiómero 1 (R)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 11,38 min) y el enantiómero 2 (S)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 16,62 min).

Ejemplo 9: N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:

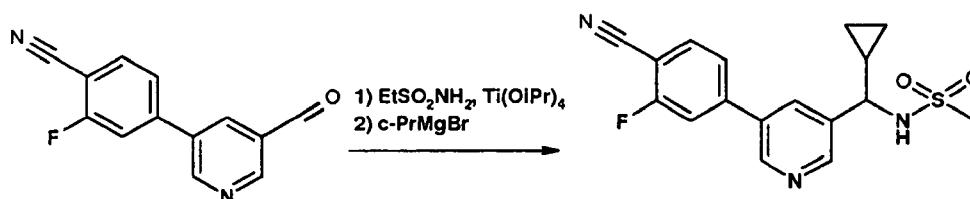


25 Etapa 1: Síntesis de 2-fluoro-4-(5-formil-piridin-3-il)-benzonitrilo



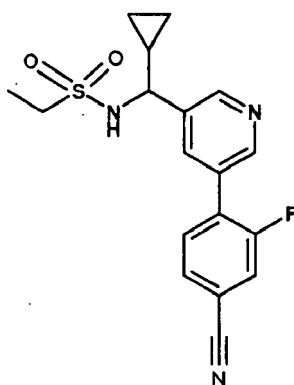
5 Se calentó hasta 95°C una mezcla de ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0,495 g, 3 mmol), 5-bromonicotinaldehído (0,558 g, 3,00 mmol), carbonato de sodio (2 M en agua, 3,00 ml, 6,00 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,053 g, 0,075 mmol) en DMF (10 ml) durante 3 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂-MeOH y se mezcló con gel de sílice y se concentró. Tras columna ultrarrápida (MeOH-CH₂Cl₂, v/v, 0,5%-1%) produjo un sólido incoloro (170 mg) ESI-EM *m/z*: 227 [M+1]⁺.

Etapa 2: Síntesis de N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)-metil)etanosulfonamida

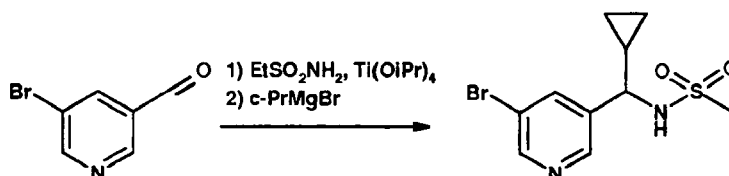


10 Se añadió isopropóxido de titanio (0,98 ml, 3,36 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-4-(5-formil-piridin-3-il)-benzonitrilo (380 mg, 1,68 mmol) y etanosulfonamida (183 mg, 1,68 mmol) en tolueno (14 ml) a T.A. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (10 ml) y se añadió gota a gota una disolución de c-PrMgBr (0,5 M en THF, 16,8 ml, 8,40 mmol) a -40°C y se agitó la mezcla resultante a -36°C durante 1 h. Se añadió disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo y salmuera, y posteriormente se filtró. Se separó la fase orgánica para concentrarla y se purificó mediante 15 columna ultrarrápida (Me-OH al 10%/DCM = 0-30%) dando el compuesto del título (185 mg, 30%); ESI-EM *m/z*: 360 [M+1]⁺, ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,85 (1 H, d, *J* = 2,0Hz), 8,72 (1 H, d, *J* = 2,0Hz), 8,25 (1H, t, *J* = 2,0Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 8,0Hz), 7,82-7,77 (2H, m), 3,95 (1H, d, *J* = 9,2Hz), 3,89 (3H, s), 3,07-2,96 (2H, m), 1,34-1,29 (1 H, m), 1,31 (1 H, t, *J* = 7,2Hz), 0,81-0,76 (1 H, m), 0,67-0,62 (2H, m), 0,55-0,51 (1 H, m). Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiralpak IA-H, EtOH/heptano, v/v, 70/30) para dar el enantiómero 1 (S)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 10,51 min) y el enantiómero 2 (R)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (tiempo de retención = 20 18,59 min).

Ejemplo 10: N-((5-(4-ciano-2-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:

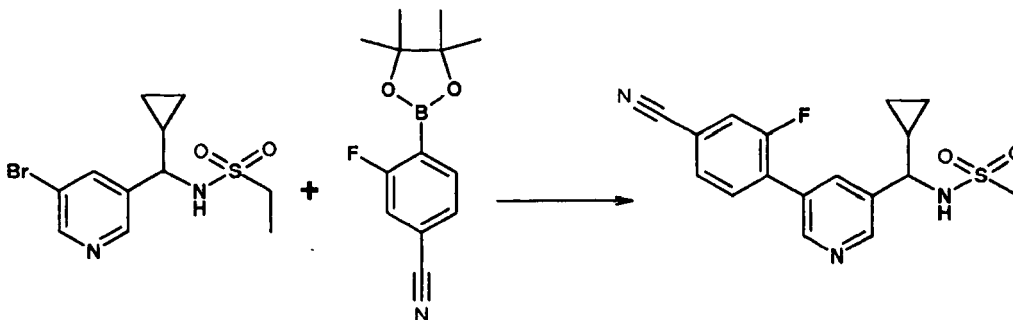


25 Etapa 1: Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



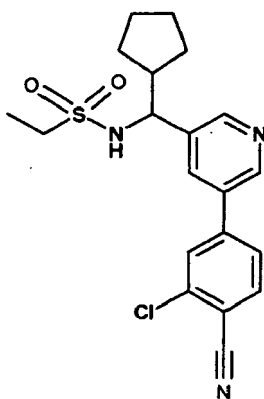
Se calentó a reflujo una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (1,860 g, 10 mmol), etanosulfonamida (1,091 g, 10,00 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (5,86 ml, 20,00 mmol) en tolueno (20 ml) durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (25 ml) y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio (50,0 ml, 25,00 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -20°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Tras extinción con una disolución de NH_4Cl , filtración y extracción con CH_2Cl_2 , se secó la disolución sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando un residuo que se purificó mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano, v/v, 10%-35%) produciendo el compuesto del título (1,5 g). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,2-0,3 (m, 1H), 0,4-0,5 (m, 1H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,6-0,7 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1 H), 4,51 (da, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

10 Etapa 2: Síntesis de N-((5-(4-ciano-2-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida

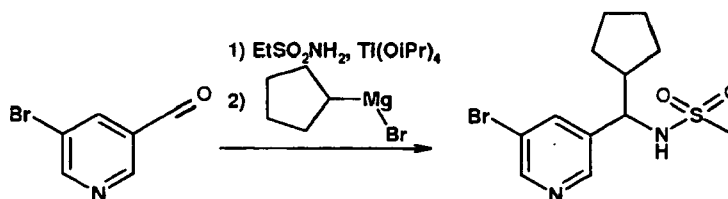


(Procedimiento de reacción de Suzuki general 2). Se calentó a 100°C una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (333 mg, 1,35 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (430 mg, 1,35 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (77 mg, 0,10 mmol) y Na_2CO_3 (2 M en agua, 1,35 ml, 2,70 mmol) en DMF (6 ml) bajo N_2 durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano, v/v, 0-50%) dando el compuesto del título (270 mg, rendimiento del 56%); ESI-EM m/z : 360 $[\text{M}+1]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8,72 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,17 (1H, sa), 7,83-7,75 (3H, m), 3,95 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,05-2,92 (2H, m), 1,32-1,28 (1 H, m), 1,30 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 0,80-0,76 (1 H, m), 0,67-0,61 (2H, m), 0,52-0,48 (1H, m). Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiralpak AS-H, EtOH/heptano, v/v, 30/70) para dar el primer pico (enantiómero 1, $t = 9,68$ min) y el segundo pico (enantiómero 2, $t = 13,68$ min).

Ejemplo 11: N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopentil)metil)etanosulfonamida:



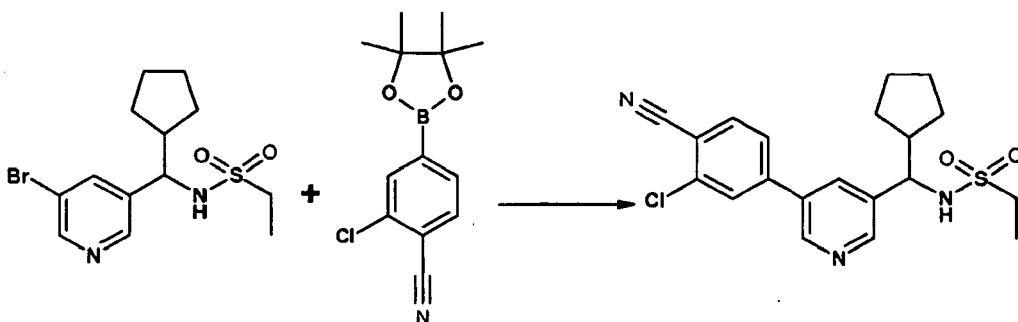
Etapa 1: Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopentil)metil)etanosulfonamida



25 Se calentó a reflujo una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (930 mg, 5 mmol), etanosulfonamida (546 mg,

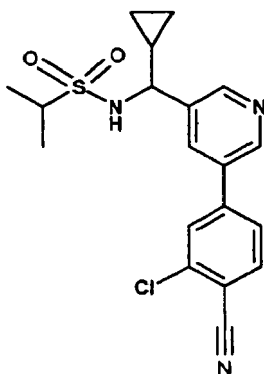
5,00 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (2930 μ l, 10,00 mmol) en tolueno (20 ml) durante 4 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (25 ml) y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en THF, 6,25 ml, 12,5 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta 0°C a lo largo de 4 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl . Se filtró la mezcla, se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/heptano, v/v, 10%-30%) dando un aceite de color amarillo (480 mg). ESI-EM m/z : 348,9 $[\text{M}+1]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13-1,80 (m, 7H), 1,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 4,27 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,59 (sa, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopentil)metil)etanosulfonamida

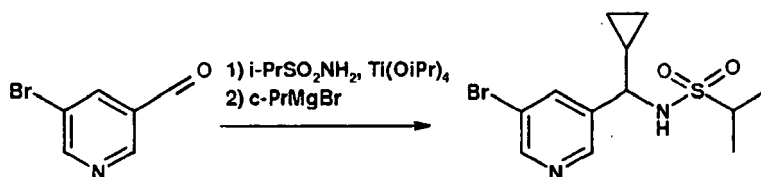


Se calentó a 100°C una mezcla de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (205 mg, 0,77 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopentil)metil)etanosulfonamida (270 mg, 0,77 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (45 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (2 M en agua, 0,97 ml, 1,94 mmol) en DMF (4 ml) durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se filtró. Se concentró la fase de DCM y se purificó mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano, v/v, 0-50%) dando el compuesto del título (104 mg, 33%); ESI-EM m/z : 404 $[\text{M}+1]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8,80 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,61 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,15 (1 H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,01 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,94 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,82 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 4,29 (1 H, d, $J = 10$ Hz), 2,92-2,72 (2H, m), 2,34-2,27 (1 H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,77-1,53 (6H, m), 1,38-1,28 (1H, m), 1,15 (1H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 12: N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)propano-2-sulfonamida



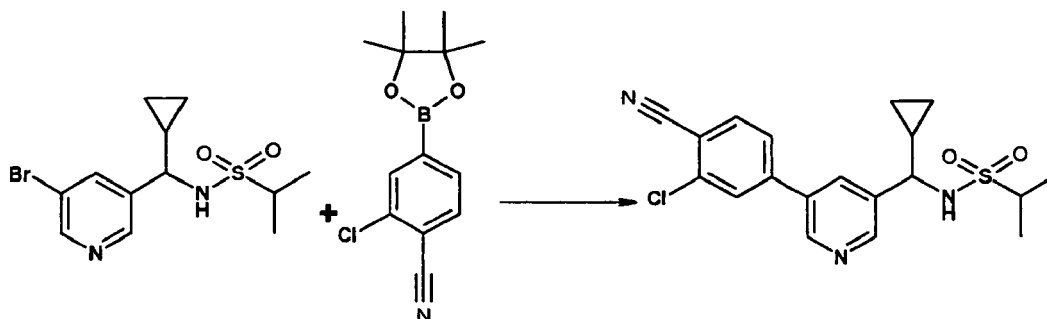
Etapa 1: Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)propano-2-sulfonamida



Se calentó a reflujo una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (0,930 g, 5 mmol), propano-2-sulfonamida (0,616 g, 5,00 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (2,93 ml, 10,00 mmol) en tolueno (20 ml) durante 4 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (25 ml) y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de ciclopropilmagnesio (25 ml, 12,50 mmol) y se calentó lentamente la mezcla resultante hasta 0°C a lo largo de 4 h. Tras extinción con una disolución de NH_4Cl , filtración y extracción con CH_2Cl_2 , se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando un residuo que se purificó mediante columna ultrarrápida (acetato de

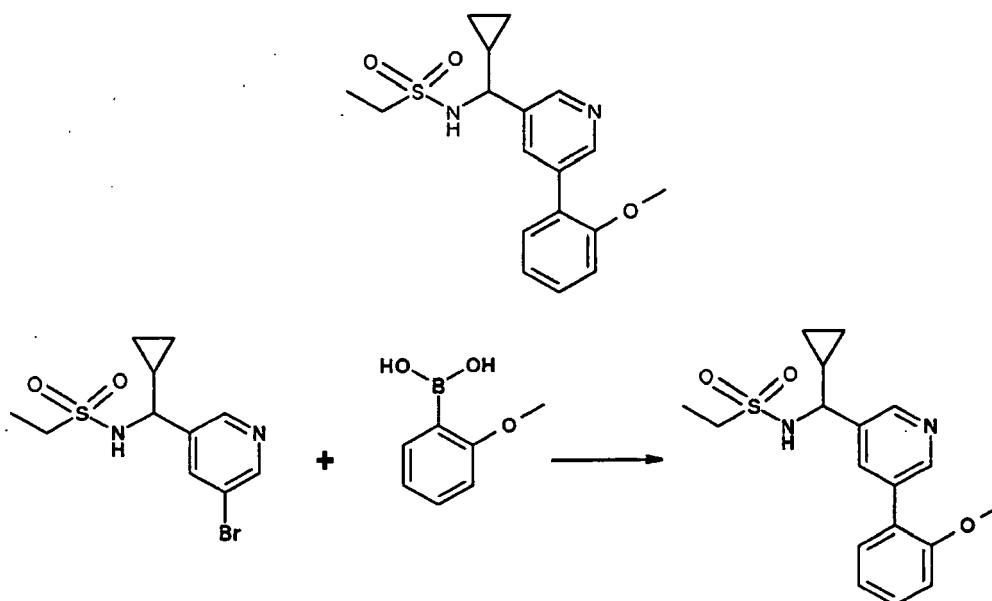
etilo/heptano, v/v, 10%-35%) y dando un sólido de color amarillo (1,1 g). ESI-EM m/z : 335,0 $[M+1]^+$.

Etapas 2: Síntesis de N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-propano-2-sulfonamida



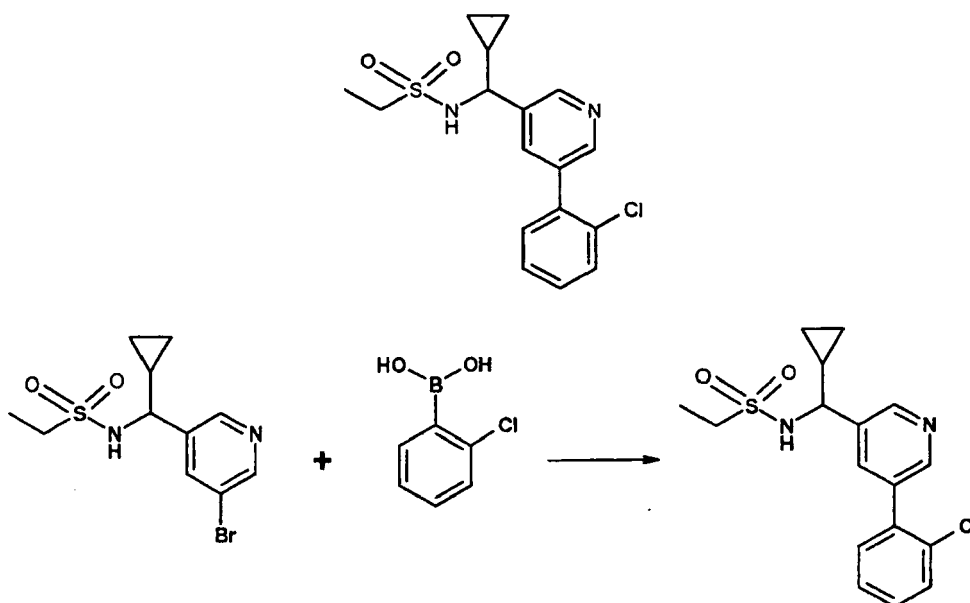
5 Se calentó a 100°C una mezcla de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (198 mg, 0,75 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)propano-2-sulfonamida (250 mg, 0,75 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (43 mg, 0,06 mmol) y Na_2CO_3 (2 M en agua, 0,94 ml, 1,88 mmol) en DMF (6 ml) durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo resultante en DCM y se filtró. Se concentraron los filtrados y se purificaron mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano, v/v, 0-40%) dando el compuesto del título (195 mg, 67%); ESI-EM m/z : 390 $[M+1]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8,84 (1 H, s), 8,71 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,05 (1 H, sa), 7,98 (1 H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,86 (1 H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 3,97 (1 H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 3,16-3,09 (1H, m), 1,37-1,33 (1H, m), 1,36 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,29 (3H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,81-0,76 (1 H, m), 0,66-0,63 (2H, m), 0,53-0,48 (1 H, m); se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (ChiralPak IA-H, EtOH/heptano, v/v, 60/40) dando el primer pico (enantiómero 1, $t = 10,11$ min) y el segundo pico (enantiómero 2, $t = 12,95$ min).

Ejemplo 13: N-(ciclopropil(5-(2-metoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida:



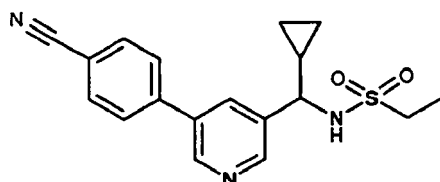
15
20 Se calentó a 100°C una mezcla de ácido 3-metoxifenilborónico (48 mg, 0,31 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (100 mg, 0,31 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (2 M en agua, 0,39 ml, 0,78 mmol) en DMF (2 ml) durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo resultante en DCM y se filtró. Se concentraron los filtrados y se purificaron mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano, v/v, 0-40%) dando el compuesto del título (38 mg, 35%); ESI-EM m/z : 347 $[M+1]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 400 MHz) δ 8,75 (1 H, sa), 8,61 (1 H, sa), 8,17 (1 H, sa), 7,46 (1 H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,27 (1 H, dd, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$), 7,24 (1 H, t, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,05 (1 H, dd, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$), 3,94 (1 H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 3,91 (3H, s), 3,03-2,89 (2H, m), 1,35-1,29 (1 H, m), 1,29 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,81-0,75 (1H, m), 0,676-0,60 (2H, m), 0,53-0,48 (1H, m)

Ejemplo 14: N-((5-(2-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida:

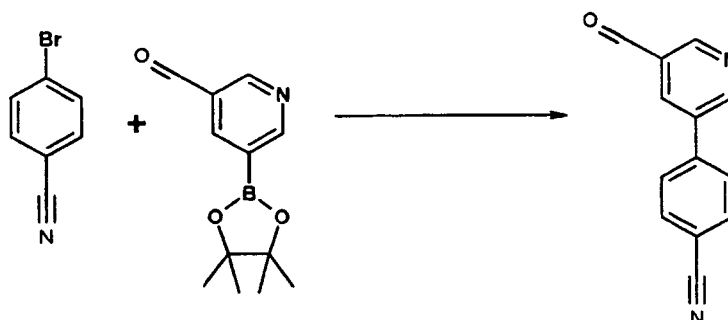


5 Se calentó a 100°C una mezcla de ácido 2-clorofenilborónico (24 mg, 0,16 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)methyl)etanosulfonamida (50 mg, 0,16 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg, 0,01 mmol) y Na₂CO₃ (2 M en agua, 0,16 ml, 0,32 mmol) en DMF (1,5 ml) durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en DCM y se filtró. Se concentraron los filtrados y se purificaron mediante columna ultrarrápida (EtOAc/heptano, v/v, 0-40%) dando el compuesto del título (12 mg, 23%); ESI-EM m/z: 351 [M+1]⁺, ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,65 (1 H, d, J = 2,0Hz), 8,55 (1 H, d, J = 2,0Hz), 8,04 (1 H, t, J = 2,0Hz), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,48-7,44 (3H, m), 4,29 (1H, d, J = 8,8Hz), 3,02-2,89 (2H, m), 1,34-1,28 (1 H, m), 1,28 (1H, t, J = 7,2Hz), 0,80-0,75 (1H, m), 0,67-0,60 (2H, m), 0,51-0,47 (1H, m).

10 **Ejemplo 15:** N-((5-(4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)methyl)etanosulfonamida

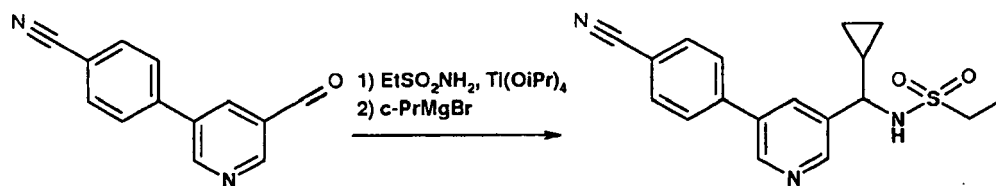


Etapa 1: Síntesis de 4-(5-formilpiridin-3-il)benzonitrilo



15 Se calentó hasta 120°C una mezcla de ácido 4-cianofenilborónico (735 mg, 5,00 mmol), 5-bromonicotinaldehído (930 mg, 5,000 mmol), carbonato de sodio (5000 ml, 10,00 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (88 mg, 0,125 mmol) en DMF (15 ml, seco) durante 3 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂-MeOH, se mezcló con gel de sílice y se concentró. La purificación mediante columna ultrarrápida (MeOH-CH₂Cl₂, v/v, 0%-1%) produjo 4-(5-formilpiridin-3-il)benzonitrilo como un sólido incoloro (550 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H),

20 Etapa 2: Síntesis de N-((5-(4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)methyl)etanosulfonamida



- Se añadió isopropóxido de titanio (0,70 ml, 2,40 mmol) a una mezcla de 4-(5-formilpiridin-3-il)benzonitrilo (250 mg, 1,20 mmol) y etanosulfonamida (144 mg, 1,32 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras concentración, se disolvió el residuo en THF (10 ml) y se enfrió hasta -40°C.
- 5 Se añadió gota a gota c-PrMgBr (0,5 M en THF, 12,0 ml, 6,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -36°C durante 1 h. Entonces se añadió disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción. Se diluyó la disolución resultante con acetato de etilo y salmuera. Se filtró la mezcla y se separó la fase orgánica. Tras concentración, se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida (MeOH/DCM, v/v, 0-3%) dando N-((5-(4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (210 mg, 51%); ESI-EM *m/z* 342 [M+1]⁺, ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,83 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,92 (s, 4H), 3,96 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,2Hz, 3H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 1H); se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiralpak IA-H, EtOH/heptano, v/v, 70/30) para dar el primer pico (enantiómero 1, *t* = 10,20 min) y el segundo pico (enantiómero 2, *t* = 15,99 min).

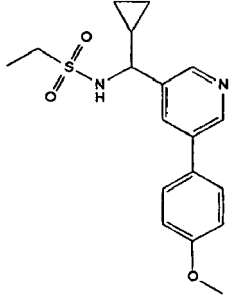
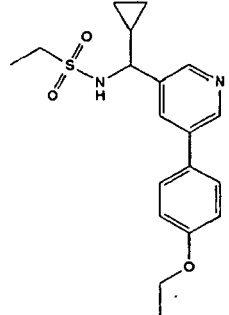
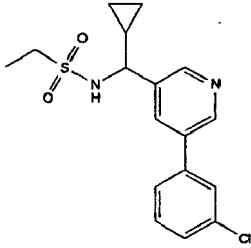
Ejemplos 16-40:

- 15 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Suzuki entre N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida y ácidos/ésteres borónicos.

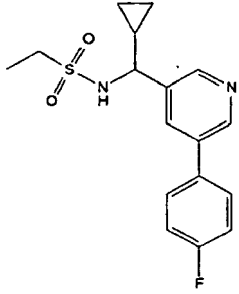
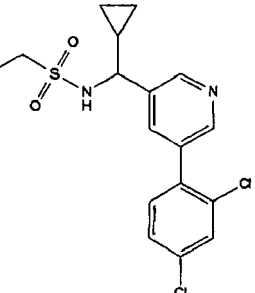
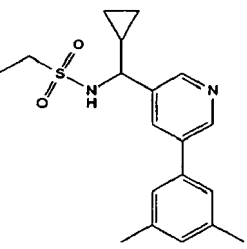
- En cada vial de microondas, se disolvió N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (63 μmol, 1 eq.) en DMF:H₂O (600 μl:100 ml). Luego, se añadieron Na₂CO₃ (125 μmol, 2 eq) y un ácido borónico (69 μmol, 1,1 eq.). A la mezcla con agitación, se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 μmol, 0,02 eq.). Se llevó a cabo la reacción con calentamiento de microondas en recipiente sellado a 150°C durante 10 minutos usando un aparato Initiator™ de Biotage (agitación previa: 10 s, nivel de absorción: muy alto). Entonces se permitió que se enfriase la mezcla hasta temperatura ambiente, se retiró por filtración el catalizador de Pd. Se diluyó la mezcla con metanol y se purificó directamente el producto bruto mediante CL-EM preparativa (disolvente 1: agua – el 0,1% de TFA, disolvente 2: metanol – el 0,1% de TFA). Se identificaron los productos aislados mediante CL-EM.

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
16		N-((ciclopropil(5-(3-fluorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,41 - 0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 1 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,86 (t, <i>J</i> = 8,77 Hz, 1 H) 7,28 (t, <i>J</i> = 9,08 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 3 H) 7,95 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H) 8,65 (d, <i>J</i> = 1,07 Hz, 1 H) 8,88 (d, <i>J</i> = 1,53 Hz, 1 H)	335	2,09

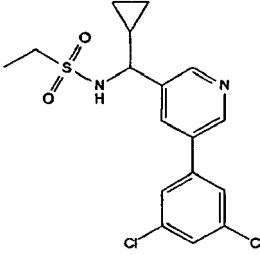
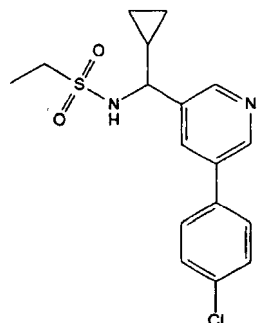
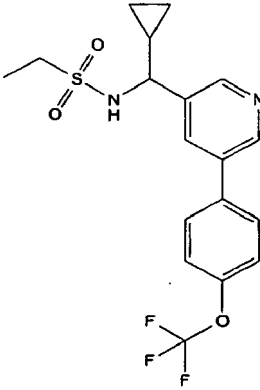
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
17		<p>N-(ciclopropil(5-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41 - 0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,26 (m, 1 H) 2,78 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 2,91 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 (t, J = 8,77 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,98 (d, J = 8,70 Hz, 1H) 8,28 (s. a., 1 H) 8,59 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 1,53 Hz, 1 H)</p>	347	1,93
18		<p>N-(ciclopropil(5-(4-etoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,42 - 0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,18 - 1,28 (m, 1 H) 1,35 (t, J = 6,94 Hz, 3 H) 2,78 (dq, J = 14,31, 7,18 Hz, 1 H) 2,91 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 3,87 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 4,09 (q, J = 6,97 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 8,70 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,30 (s. a., 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 1,22 Hz, 1 H)</p>	361	2,17
19		<p>N-((5-(3-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40 - 0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,28 (m, 1 H) 2,78 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 2,90 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 3,87 (t, J = 8,77 Hz, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 8,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,66 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,89 (d, J = 1,98 Hz, 1 H)</p>	351	2,30

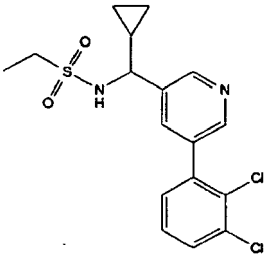
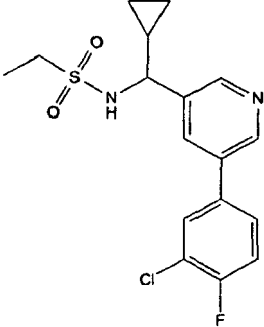
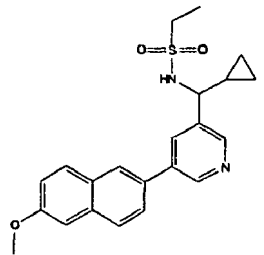
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
20		<p>N-(ciclopropil(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,40 - 0,65 (m, 4 H) 1,06 (t, <i>J</i> = 7,32Hz, 3H) 1,17 - 1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,37 (t, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,62 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1H) 8,82 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H)</p>	335	2,04
21		<p>N-(ciclopropil(5-(2,4-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,40 - 0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,15 -1,25 (m, 1 H) 2,78 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,51 - 7,54 (m, 1 H) 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,24, 2,14 Hz, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,97 - 8,01 (m, 1 H) 8,57 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H) 8,67 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H)</p>	385	2,52
22		<p>N-(ciclopropil(5-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) 8 ppm 0,39 - 0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, <i>J</i> = 7,32Hz, 3H) 1,17-1,26(m, 1 H) 2,35 (s, 6 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,98 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 1 H) 8,22 (s. a., 1 H) 8,60 (d, <i>J</i> = 1,37 Hz, 1 H) 8,81 (d, <i>J</i> = 1,53 Hz, 1 H)</p>	345	2,41

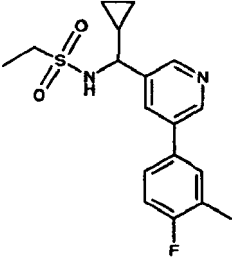
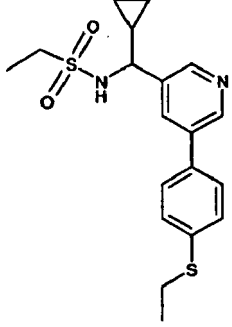
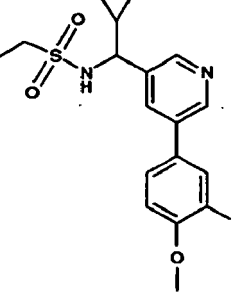
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
23		<p>N-(ciclopropil(5-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,39 - 0,64 (m, 4 H) 1,05 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,29 (m, 1 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 2,89 (dq, <i>J</i> = 14,32, 7,20 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> = 1,53 Hz, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> = 1,68 Hz, 2 H) 7,93 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,67 (d, <i>J</i> = 1,68 Hz, 1 H) 8,91 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1 H)</p>	385	2,64
24		<p>N-((5-(4-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,41 - 0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,17 - 1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,40, 7,25 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,60 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2 H) 7,78 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2 H) 7,96 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,63 (d, <i>J</i> = 1,68 Hz, 1 H) 8,84 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H)</p>	351	2,30
25		<p>N-(ciclopropil(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,41 - 0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,1 - 1,26 (m, 1 H) 2,78 (dq, <i>J</i> = 14,31, 7,32, 7,21 Hz, 1 H) 2,90 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,86 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2 H) 7,88 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2 H) 7,97 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,65 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1 H) 8,85 (d, <i>J</i> = 2,14 Hz, 1 H)</p>	401	2,51

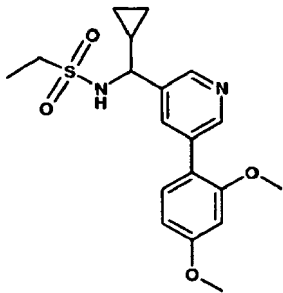
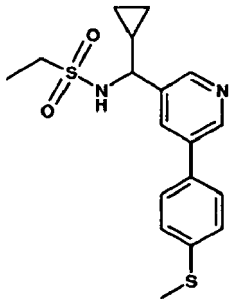
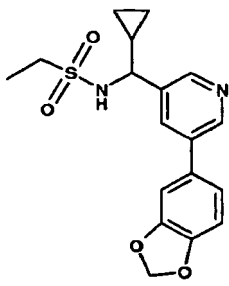
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
26		<p>N-(ciclopropil(5-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,40 - 0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,15 - 1,24 (m, 1 H) 2,73 - 2,82 (m, 1 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,86 (t, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 7,75 (dd, <i>J</i> = 7,86, 1,60 Hz, 1 H) 7,96 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,58 (d, <i>J</i> = 2,14 Hz, 1 H) 8,69 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1 H)</p>	385	2,44
27		<p>N-((5-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,41 - 0,64 (m, 4 H) 1,05 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,28 (m, 1 H) 2,77 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,89 (dq, <i>J</i> = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,85 (t, <i>J</i> = 8,77 Hz, 1 H) 7,59 (t, <i>J</i> = 8,93 Hz, 1 H) 7,79 (ddd, <i>J</i> = 8,62, 4,65, 2,29 Hz, 1 H) 7,93 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1 H) 8,02 (dd, <i>J</i> = 7,02, 2,29 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,64 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1 H) 8,86 (d, <i>J</i> = 2,14 Hz, 1 H)</p>	369	2,36
28		<p>N-(ciclopropil(5-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 0,44-0,67 (m, 4H), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 3H), 1,22-1,31 (m, 1H), 2,77-2,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,85, 2,24 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,29 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,55, 1,68 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 9,00 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,70 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,47 (s.a., 1 H), 8,67 (d, <i>J</i> = 1,53 Hz, 1H), 9,02 (d, <i>J</i> = 1,83 Hz, 1H)</p>	397	2,71

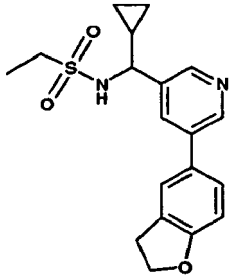
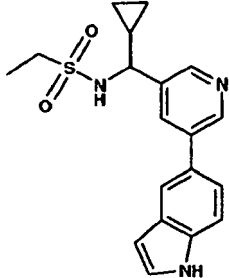
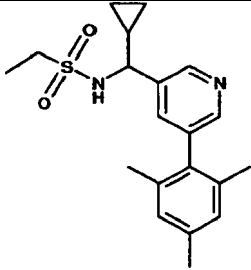
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
29		<p>N-(ciclopropil(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,40 - 0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,78 (dq, J = 14,38, 7,21 Hz, 1 H) 2,90 (dq, J = 14,40, 7,25 Hz, 1 H) 3,86 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 7,30 (t, J = 9,08 Hz, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 7,70 (dd, J = 7,25, 1,75 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,70 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,63 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 1,98 Hz, 1 H)</p>	349	2,13
30		<p>N-(ciclopropil(5-(4-etilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41-0,65 (m,4H) 1,07 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,24 (m, 1 H) 1,27 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 2,78 (dq, J = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 2,91 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 3,05 (q, J = 7,32 Hz, 2 H) 3,87 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 8,70 Hz, 1 H) 8,27 (s. a., 1 H) 8,62 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 8,85 (d, J = 1,83 Hz, 1 H)</p>	377	2,32
31		<p>N-(ciclopropil(5-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41 - 0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,17 - 1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,90 (dq, J = 14,20, 7,20 Hz, 1 H) 3,86 (t, J = 8,77 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 7,32 (t, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 12,74, 2,06 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 8,28 (s. a., 1 H) 8,60 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 1,83 Hz, 1 H)</p>	365	1,89

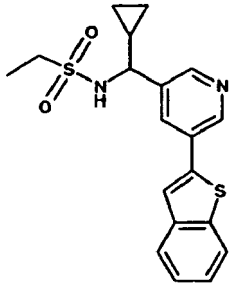
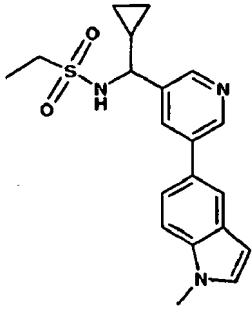
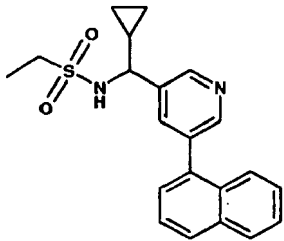
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
32		<p>N-(ciclopropil(5-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)methyl)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,41 - 0,65 (m, 4H) 1,10 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,16 - 1,25 (m, 1 H) 2,81 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,93 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,88 (t, J = 8,62 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 8,39, 2,29 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 2,29 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 8,20 (s. a., 1 H) 8,58 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H)</p>	377	1,75
33		<p>N-(ciclopropil(5-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)methyl)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,39 - 0,66 (m, 4 H) 1,07 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,16-1,27 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,71-2,82 (m, 1 H) 2,90 (dq, J = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 3,85 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 7,71 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 8,70 Hz, 1 H) 8,24 (s. a., 1 H) 8,60 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 1,68 Hz, 1 H)</p>	363	2,30
34		<p>N-(ciclopropil(5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-piridin-3-il)methyl)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,39 - 0,63 (m, 4 H) 1,05 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,17 - 1,24 (m, 1 H) 2,75 (dq, J = 14,36, 7,32 Hz, 1 H) 2,88 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,83 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 6,09 (s, 2 H) 7,07 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 8,15 (s. a., 1 H) 8,55 (d, J = 1,68 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 1,83 Hz, 1 H)</p>	361	1,95

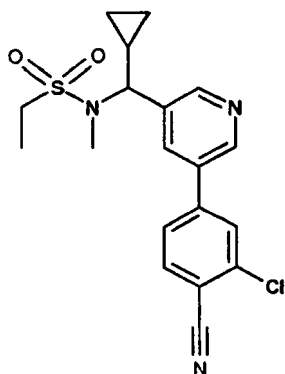
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
35		<p>N-(ciclopropil(5-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,42 - 0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 1 H) 2,79 (dq, J = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 2,91 (dq, J = 14,38, 7,26 Hz, 1 H) 3,26 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 3,87 (t, 1 H) 4,60 (t, J = 8,70 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,31 (s. a., 1 H) 8,59 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 1,68 Hz, 1 H)</p>	359	1,94
36		<p>N-(ciclopropil(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,43 - 0,67 (m, 4 H) 1,10 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,21 - 1,29 (m, 1 H) 2,82 (dq, J = 14,32, 7,13 Hz, 1 H) 2,94 (dq, J = 14,30, 7,20 Hz, 1 H) 3,92 (t, J = 8,62 Hz, 1 H) 6,54 (s. a., 1 H) 7,43 (t, J = 2,59 Hz, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,46 (s. a., 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 11,28 (s. a., 1 H)</p>	356	1,27
37		<p>N-(ciclopropil(5-(2,4,6-trimetil-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida</p> <p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,37 - 0,63 (m, 4 H) 1,04 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 1,15 - 1,24 (m, 1 H) 1,93(d, J = 5,34Hz, 6H) 2,21 (s, 3 H) 2,73 (dq, J = 14,40, 7,25 Hz, 1 H) 2,87 (dq, J = 14,42, 7,30 Hz, 1 H) 3,85 (t, J = 8,62 Hz, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 7,69 (s. a., 1 H) 7,92 (d, J = 8,70 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 1,07 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 1,68 Hz, 1 H)</p>	359	2,56

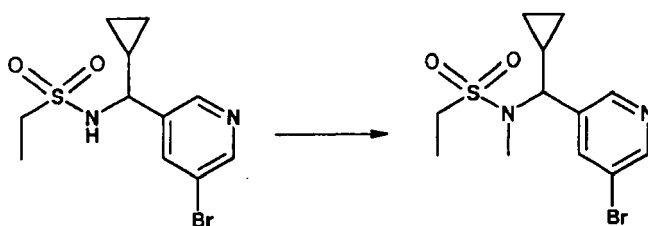
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre (¹ H-RMN)	[M+H] ⁺	tiempo de retención (min)
38		N-(ciclopropil(5-benzo[b]tiopen-2-il-piridin-3-il)metil)etanosulfonamida ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,42 - 0,66 (m, 4 H) 1,10 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,18 - 1,27 (m, 1 H) 2,79 (dq, J = 14,32, 7,23 Hz, 1 H) 2,93 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,87 (t, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, J = 7,15, 7,15, 7,15, 7,15, 1,30 Hz, 2 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,94 (d, J = 2,14 Hz, 1 H)	373	2,59
39		N-(ciclopropil(5-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,44 - 0,66 (m, 4 H) 1,09 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,20 - 1,30 (m, 1 H) 2,81 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,93 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,91 (t, J = 8,70 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 3,05 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 8,43 (s. a., 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H)	370	2,09
40		N-(ciclopropil(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)metil)etanosulfonamida ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,44 - 0,65 (m, 4 H) 1,11 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,19 - 1,28 (m, 1 H) 2,83 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 2,95 (dq, J = 14,34, 7,27 Hz, 1 H) 3,91 (t, J = 8,62 Hz, 1 H) 7,49 - 7,66 (m, 4 H) 7,74 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,55 Hz, 1 H) 8,01 - 8,07 (m, 3 H) 8,62 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 1,68 Hz, 1 H)	367	2,48

Ejemplo 41: N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida

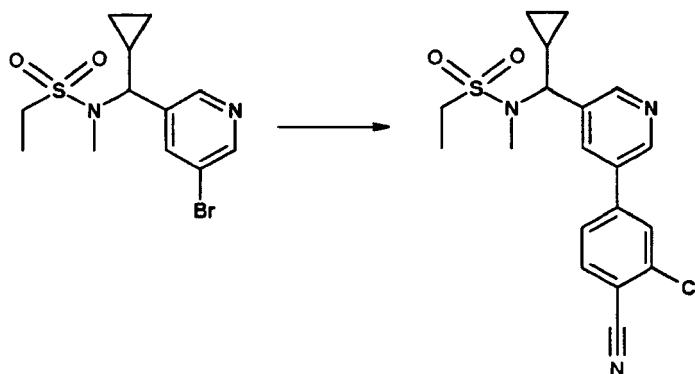


Etapa 1: Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida



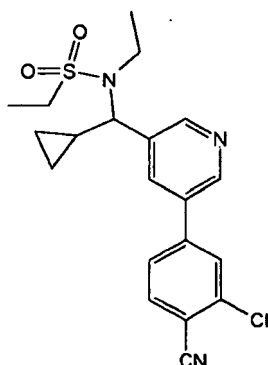
5 Se añadió yodometano (0,059 ml, 0,940 mmol) a una mezcla de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (200 mg, 0,627 mmol) y carbonato de potasio (130 mg, 0,940 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua, y se lavó la mezcla con H₂O y salmuera. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtración y concentración, se purificó el residuo mediante columna ultrarrápida dando 32 mg de N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida. ESI-EM: m/z 334,9 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: Síntesis de N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida



15 Se usaron en este caso condiciones de acoplamiento de Suzuki similares a las del ejemplo 10. ESI-EM: m/z 390,1(M+H)⁺; ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,44-0,50 (m, 1H), 0,61-0,67 (m, 1H), 0,79-0,91 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,19 (q, J = 7,6Hz, 2H), 4,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

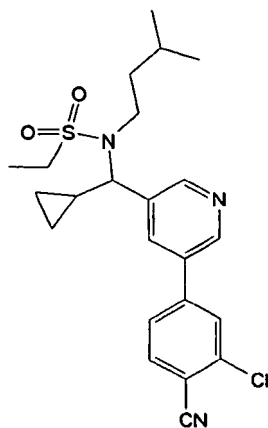
Ejemplo 42: {[5-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-etil-amida del ácido etanosulfónico



Se cargó un vial de centelleo de 40 ml con {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-amida del ácido etanosulfónico (0,075 g, 0,200 mmol) y DMF (3 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (0,012 g, 0,299 mmol). Se dejó que se agitase la reacción a temperatura ambiente durante 20 min seguido por la adición de yodoetano (0,050 g, 0,319 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (0,5 ml) y se filtró. Se disolvió el filtrado en DMF (3 ml) y se purificó usando una columna Xbridge C18 eluyendo con ACN del 10 al 100%-agua proporcionando el producto puro {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-etil-amida del ácido etanosulfónico como un sólido de color blanco. EMAR: (ESI) m/z 404,1190[(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₂CIN₃O₂S 404,1199]. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,52 - 0,68 (m, 1 H), 0,71 - 0,82 (m, 1 H), 0,91 - 1,05 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,60 - 1,88 (m, 1 H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 4,32 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

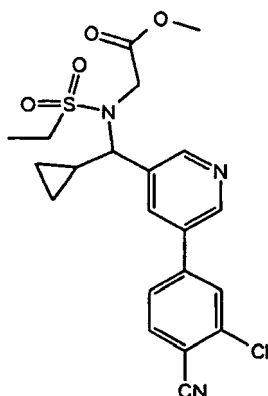
Se prepararon los ejemplos 43-45 según el procedimiento descrito en el ejemplo 42.

Ejemplo 43: {[5-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-(3-metilbutil)-amida del ácido etanosulfónico



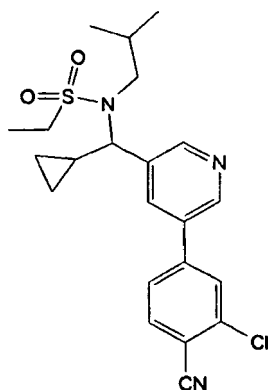
EMAR: (ESI) m/z 446,1660 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₃H₂₈CIN₃O₂S 446,1669]. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,56 - 0,69 (m, 1 H), 0,72 - 0,82 (m, 1 H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 - 1,08 (m, 2 H), 1,32 - 1,40 (m, 1 H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 1 H), 3,28 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 9,04 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 44: Éster metílico del ácido (([5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil)-etanosulfonil-amino)-acético



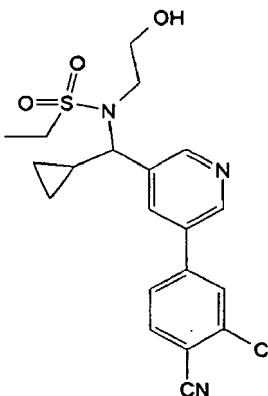
EMAR: (ESI) m/z 448,1088 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₁H₂₂ClN₃O₄S 448,1098]. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,55 - 0,60 (m, 1 H), 0,76 - 0,81 (m, 1 H), 0,87 - 0,91 (m, 2 H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 3,34 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,94 - 8,96 (m, 1 H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 45: {[5-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-isobutilamida del ácido etanosulfónico



EMAR: (ESI) m/z 432,1503 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₂H₂₆ClN₃O₂S 432,1512]. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,38 - 0,56 (m, 1 H), 0,71 - 0,80 (m, 1 H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 - 1,01 (m, 2 H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,70 - 1,88 (m, 2 H), 3,11 (dd, J = 14,3, 8,7 Hz, 1 H), 3,19 - 3,29 (m, 2 H), 3,36 - 3,37 (m, 1 H), 4,25 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 4,3 Hz, 2 H).

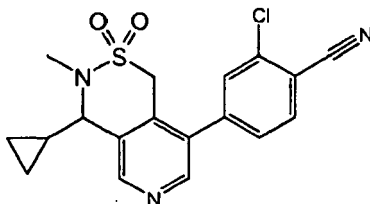
Ejemplo 46: {[5-(3-Cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido etanosulfónico



Se cargó un vial de centelleo de 40 ml con éster metílico del ácido ([5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil)-etanosulfonil-amino)acético (130 mg, 0,290 mmol) en THF (5 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 0,726 ml, 0,726 mmol). Se dejó que se agitase la reacción a

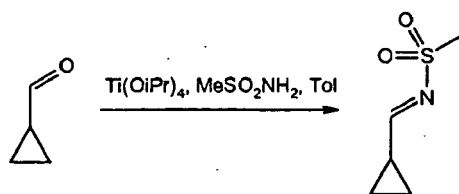
-78°C durante 1 h. Se extinguió la reacción con agua (1 ml), se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se disolvió el producto bruto en DMSO (4 ml) y se purificó usando una columna Xbridge C18 eluyendo con ACN del 10 al 100%-agua proporcionando {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido etanosulfónico como un sólido blanco. EMAR: (ESI) m/z 420,1130 [(M+H)⁺ Calc. para C₂₀H₂₂ClN₃O₃S 420,1148]. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,48 - 0,59 (m, 1 H), 0,70 - 0,79 (m, 1 H), 0,85 - 1,02 (m, 2 H), 1,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 1 H), 3,29 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,71 (m, 1 H), 4,27 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,41 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 8,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H)

Ejemplo 47: *N*-((4-cloro-5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (LHV599)



10

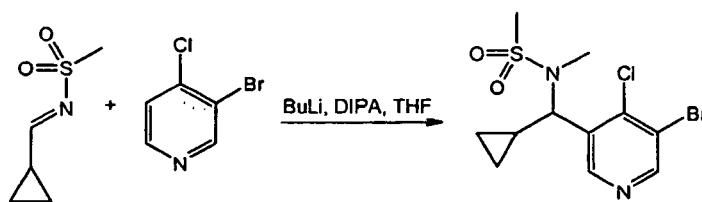
Etapa 1: Síntesis de *N*-(ciclopropilmetil)metanosulfonamida



15

A una disolución de ciclopropanocarbaldéido (0,374 ml, 5 mmol) y metanosulfonamida (0,523 g, 5,5 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (2,93 ml, 10 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 1 día. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se puso el residuo a alto vacío durante 30 min dando una mezcla bifásica. Se desechó la fase superior. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de *N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida

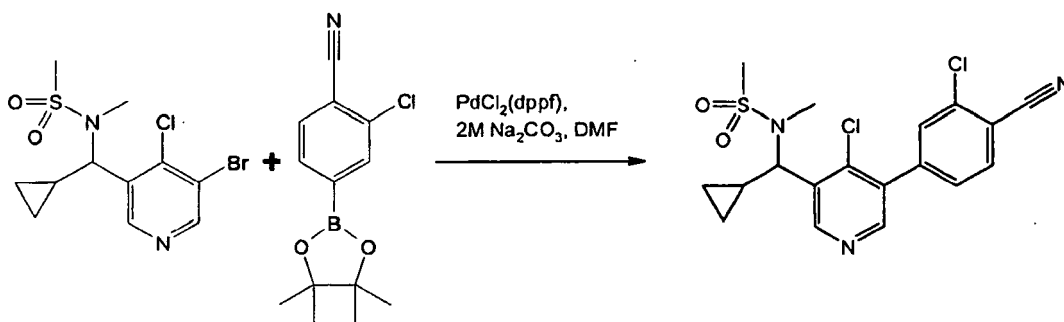


20

A una disolución de DIPA (1,71 ml, 12 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se le añadió BuLi 1,6 M (7,5 ml, 12,0 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h. Se canuló la disolución de LDA a una disolución de 3-bromo-4-cloropiridina (2,117 g, 11 mmol) en THF (50 ml) a -78°C y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de *N*-(ciclopropilmetil)metanosulfonamida (10 mmol, mezcla en bruto) en THF (50 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de MeI (0,625 ml, 10 mmol) en THF (10 ml) y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (0,5 ml) y se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50%-heptano dando *N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida. EM(ESI): m/z 353,0, 355,0 (M+H)⁺.

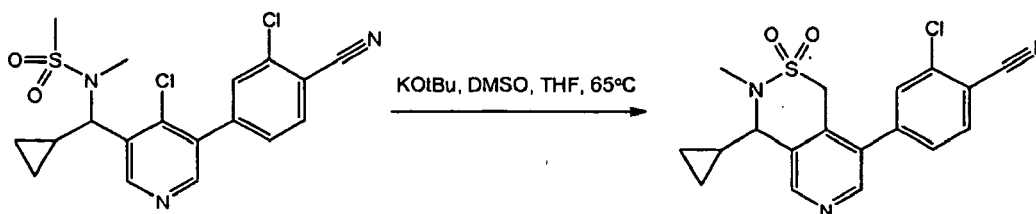
25

Etapa 3: Síntesis de *N*-((4-cloro-5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida



5 A una disolución de *N*-((5-bromo-4-cloropiridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (1,03 g, 2,9 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (2,29 g, 8,7 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (118 mg, 0,145 mmol) y Na₂CO₃ 2 M en agua (2,9 ml, 5,8 mmol) y se calentó la mezcla hasta 85°C durante 7 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml*3), se lavó con agua (20 ml*3) y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-50%-heptano dando *N*-((4-cloro-5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida. EM(ESI): *m/z* 410,1, 412,1 (M+H)⁺.

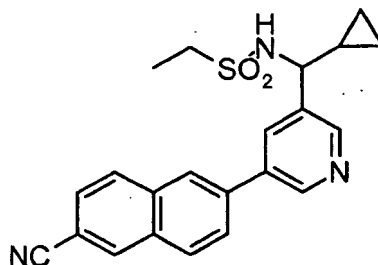
10 Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-4-(4-ciclopropil-3-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tia-3,6-diaza-naftalen-8-il)-benzonitrilo



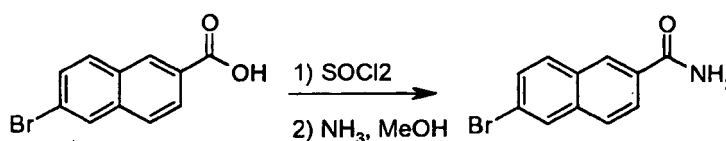
15 A una disolución de *N*-((4-cloro-5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (51 mg, 0,124 mmol) en THF (10 ml) y DMSO (0,1 ml) se le añadió KOtBu 1 M en THF (0,37 ml, 0,37 mmol) y se calentó la mezcla hasta 65°C durante 10 min con irradiación de microondas. Se extinguió la mezcla con MeOH (2 ml) y se concentró. Se purificó el residuo mediante una columna Xbridge C18 eluyendo con ACN al 20-100%-agua dando 2-cloro-4-(4-ciclopropil-3-metil-2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-tia-3,6-diaza-naftalen-8-il)-benzonitrilo EMAR: (ESI) *m/z* 374,0731 [(M+H)⁺ Calc. para C₁₈H₁₆ClN₃O₂S 374,0725]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0,79 - -0,69 (m, 1 H), 0,12 - 0,21 (m, 1H), 0,29 - 0,41 (m, 2 H), 0,99 - 1,11 (m, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 3,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,71 - 4,84 (m, 2 H), 7,35 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H).

20

Ejemplo 48: *N*-((5-(6-cianonaftalen-2-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



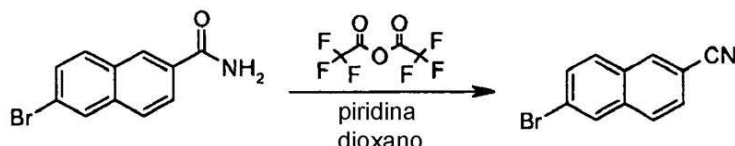
Etapa 1: Síntesis de 6-bromo-2-naftamida



25 Se agitó ácido 6-bromo-2-naftoico (2 g, 7,97 mmol) en cloruro de tionilo (13,28 ml) a 70°C durante 16 h. Tras concentración a vacío, se volvió a diluir el residuo en CH₂Cl₂ y se concentró de nuevo. Al producto intermedio de

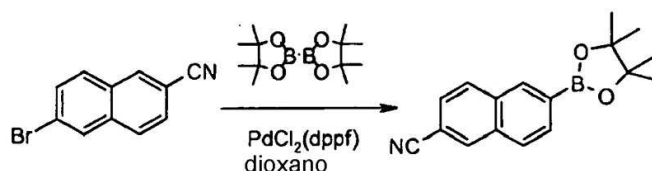
cloruro de ácido se le añadió amoniaco en MeOH (7 M, 13,66 ml, 96 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se concentró la mezcla. Se llevó el residuo a AcOEt, se filtró, se enjuagó con AcOEt y entonces se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se aisló el compuesto del título (1,802 g, 90%) como un sólido beis. CL-EM (M+1) 251,9, t = 1,34 min.

5 Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-2-naftonitrilo



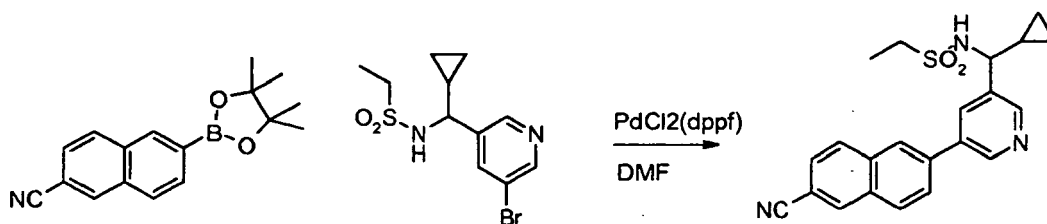
A 6-bromo-2-naftamida (1 g, 4,00 mmol) en dioxano (8,00 ml) a 0°C se le añadió piridina (0,647 ml, 8,00 mmol) y entonces TFA (0,621 ml, 4,40 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se extinguió la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. Se aisló el compuesto del título (653 mg, 70%) como un sólido beis y se usó tal cual para la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftonitrilo



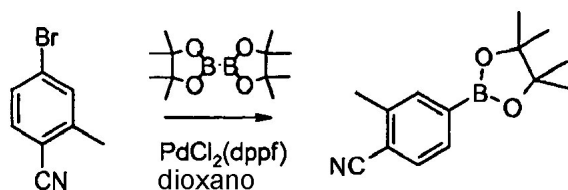
Se calentó hasta 100°C una mezcla de 6-bromo-2-naftonitrilo (653 mg, 2,81 mmol), bis(pinacolato)diboro (857 mg, 3,38 mmol), acetato de potasio (552 mg, 5,63 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (115 mg, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (9,379 ml) durante 1 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante el sistema Biotage (EtOAc al 0-10%/heptano; columna SNAP50) dando el compuesto del título (466 mg, 59%) como un sólido beis. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,33 (s, 12 H) 7,53 (dd, J = 8,53, 1,58 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,27 Hz, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

20 Etapa 4: Síntesis de N-((5-(6-cianonaftalen-2-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida



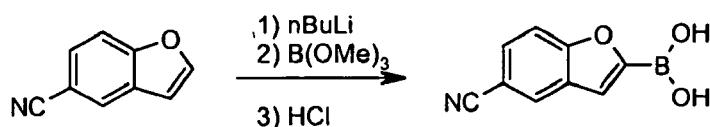
Se calentó hasta 100°C una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-naftonitrilo (335 mg, 1,200 mmol), N-((5-bromopiridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida (319 mg, 1 mmol), carbonato de sodio (2 M) en agua (1,000 ml, 2,000 mmol), aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (40,8 mg, 0,050 mmol) en DMF (4,000 ml) durante 30 min. Se extinguió la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. Se purificó el residuo mediante el sistema Biotage (EtOAc al 10-100%/heptano; columna SNAP25) dando el compuesto del título (106 mg, 27%) como un sólido blanco ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,43 - 0,55 (m, 1 H) 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 0,69 - 0,83 (m, 1 H) 1,28 (t, J = 7,36 Hz, 3 H) 1,25 - 1,39 (m, 1 H) 2,82 - 3,10 (m, 2 H) 3,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,53, 1,45 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 8,59, 1,71 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,28 - 8,35 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,65 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 2,08 Hz, 1 H). CL-EM (M+1) 392,2. Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (IA 21x250 mm, velocidad de flujo: 14 ml/min, el 60% de heptano - el 20% de metanol - el 20% de etanol) y produjo el enantiómero 1 con tiempo de retención (14,10 min) y el enantiómero 2 con tiempo de retención (18,16 min).

Se prepararon los ejemplos 49-53 usando el mismo procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 48. Las síntesis de los productos intermedios correspondientes fueron tal como se describen a continuación. Síntesis de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

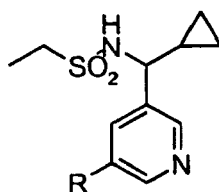


- 5 Se calentó hasta 80°C una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (1 g, 5,10 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,554 g, 6,12 mmol), acetato de potasio (1,001 g, 10,20 mmol) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,208 g, 0,255 mmol) en 1,4-dioxano (12,75 ml) durante 5 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante el sistema Biotage (EtOAc al 0-10%/heptano; columna SNAP50) dando compuesto 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo como un sólido blanco (860 mg, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) d ppm 1,28 (s, 12 H) 2,38 - 2,52 (m, 3 H) 7,51 (d, J = 7,64 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H).

Síntesis de ácido 5-cianobenzofuran-2-ilborónico

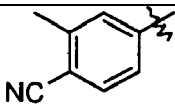
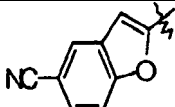
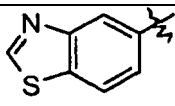


- 10 A benzofurano-5-carbonitrilo (500 mg, 3,49 mmol) en THF (9,98 ml) a -78°C se le añadió nBuLi 1,6 M en hexanos (2,401 ml, 3,84 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura y entonces se añadió gota a gota borato de trimetilo (0,858 ml, 7,68 mmol). Se agitó la mezcla durante 20 min y entonces se añadió HCl 2 N (11,52 ml, 23,05 mmol). Se retiró el baño y se continuó con la agitación durante 30 min. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. Entonces se secó ácido 5-cianobenzofuran-2-ilborónico bruto (623 mg, 87%) y se usó tal cual para la siguiente etapa.
- 15

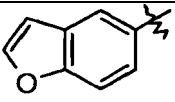


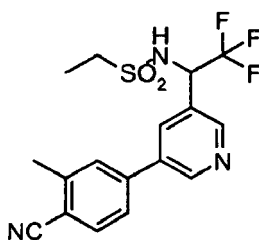
Ejemplo	R	Nombre	Caracterización	HPLC quiral
49		N-(ciclopropil-(5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)metil)-etanosulfonamida	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,46 - 0,53 (m, 1 H) 0,58 - 0,67 (m, 2 H) 0,72 - 0,81 (m, 1 H) 1,21 - 1,37 (m, 1 H) 1,29 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,88 - 3,08 (m, 2 H) 3,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,34, 4,36 Hz, 1 H) 8,11 - 8,20 (m, 2 H) 8,28 - 8,34 (m, 2 H) 8,47 - 8,52 (m, 1 H) 8,64 (d, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,87 - 8,92 (m, 2 H). CL-EM (M+1) 392,2, t = 1,51 min.	

(continuación)

Ejemplo	R	Nombre	Caracterización	HPLC quiral
50		Enantiómero 1: (R)-N-((5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida Enantiómero 2: (S)-N-((5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,43 - 0,50 (m, 1 H) 0,56 - 0,65 (m, 2 H) 0,69 - 0,82 (m, 1 H) 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,27 - 1,27 (m, 1 H) 2,63 (t, J = 0,82 Hz, 3 H) 2,87 - 3,06 (m, 2 H) 3,91 (d, J = 9,16 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,80 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,18 (t, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,62 - 8,66 (m, 1 H) 8,77 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). CL-EM (M+1) 356,1, t = 1,43 min.	AS-H (21x250 mm 18 ml/min el 80% heptano - el 20% etanol) tiempos de retención para dar el enantiómero 1 (11,58 min) y el enantiómero 2 (15,08 min)***
51		N-((5-(5-cianobenzofuran-2-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,41 - 0,54 (m, 1 H) 0,54 - 0,70 (m, 2 H) 0,70 - 0,83 (m, 1 H) 1,18 - 1,38 (m, 1 H) 1,28 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,83 - 3,12 (m, 2 H) 3,92 (d, J = 9,22 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 0,76, 0,19 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,59, 1,64 Hz, 1 H) 7,71 - 7,84 (m, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,04 - 8,19 (m, 1 H) 8,41 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 2,08 Hz, 1 H) 9,04 (d, J = 2,08 Hz, 1 H). CL-EM (M+1) 382,1, t = 1,50 min.	IA (21 x250 mm 14 ml/min el 40% de heptano - el 60% de etanol) tiempos de retención para dar el enantiómero 1: (12,94 min) y el enantiómero 2: (16,92 min)
52		N-((5-(benzo[d]tiazol-5-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,40 - 0,56 (m, 1 H) 0,56 - 0,70 (m, 2 H) 0,70 - 0,83 (m, 1 H) 1,17 - 1,40 (m, 4 H) 2,79 - 3,08 (m, 2 H) 3,94 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,40, 1,77 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,40 Hz, 1H) 8,25 - 8,32 (m, 1 H) 8,38 (d, J = 1,45 Hz, 1 H) 8,62 (d, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 9,33 (s, 1 H). CL-EM (M+1) 374,1, t = 1,29 min.	

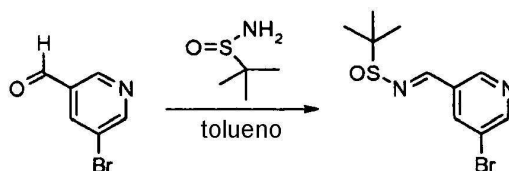
(continuación)

Ejemplo	R	Nombre	Caracterización	HPLC quiral
53		N-((5-(benzofuran-5-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida	¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,41 - 0,56 (m, 1 H) 0,56 - 0,68 (m, 2 H) 0,68 - 0,84 (m, 1 H) 1,22 - 1,39 (m, 4 H) 2,83 - 3,09 (m, 2 H) 3,91 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 2,21, 0,82 Hz, 1 H) 7,52 - 7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 8,07 - 8,25 (m, 1 H) 8,55 (d, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,15 Hz, 1 H). CL-EM (M+1) 357,1, t = 1,39 min.	

Ejemplo 54: N-(1-(5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)etanosulfonamida

5

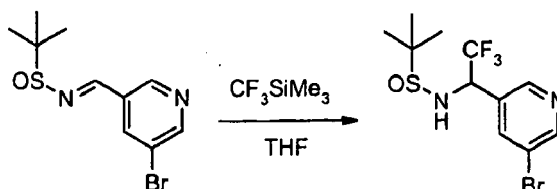
Etapa 1: Síntesis de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



10

Se agitó una mezcla de 5-bromo-piridin-3-carbaldehído (2 g, 1,075 mmol), 2-metilpropano-2-sulfonamida (1,434 g, 11,83 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (12,60 ml, 43,0 mmol) en tolueno (53,8 ml) durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió salmuera y se retiró el precipitado y se lavó con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando el compuesto del título que se usó tal cual para la siguiente etapa. CL-EM(M+1) 291,0.

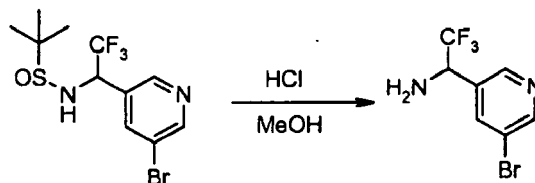
Etapa 2: Síntesis de N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



15

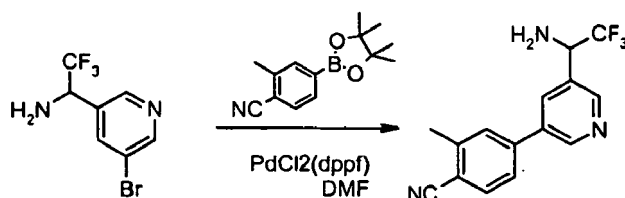
Se enfrió hasta -78°C una mezcla de N-((5-bromopiridin-3-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (10,75 mmol) y difluorotrifeniilsilicato (IV) de tetrabutilamonio (6,38 g, 11,83 mmol) en THF (53,8 ml). Entonces se añadió gota a gota una disolución 2 M de (trifluorometil)trimetilsilano en THF (6,45 ml, 12,90 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h. Se añadió salmuera y se retiró el precipitado y se lavó con AcOEt. Se secaron los filtrados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante el sistema Biotage (MeOH al 0-15%/CH₂Cl₂; columna SNAP50) dando el compuesto del título (2,96 g, 77%) como un sólido de color amarillo claro. CL-EM (M+1) 361,0.

Etapa 3: Síntesis de 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanamina



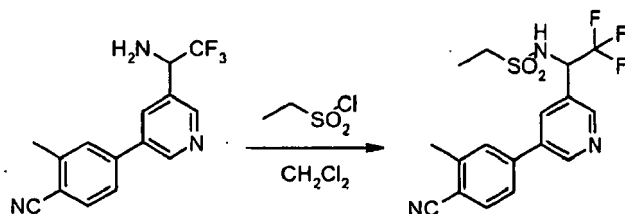
- 5 A N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,5 g, 4,18 mmol) en MeOH (8,35 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,088 ml, 8,35 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró y entonces se extinguió la mezcla con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. Se aisló el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro que se usó tal cual para la siguiente etapa. CL-EM (M+1) 257,0, t = 1,05 min

Etapa 4: Síntesis de 4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)-2-metilbenzonitrilo



- 10 Se obtuvo el compuesto del título (322 mg, 53%) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la etapa 4 del ejemplo 78. CL-EM (M+1) 292,2.

Etapa 5: Síntesis de N-(1-(5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)etanosulfonamida



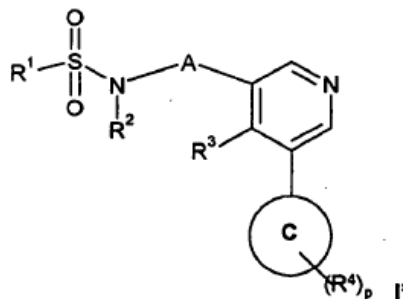
- 15 A una disolución de 4-(5-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)-2-metilbenzonitrilo (322 mg, 1,105 mmol) en CH_2Cl_2 (5,5 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (462 μl , 3,32 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (115 μl , 1,216 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. Se purificó el residuo mediante el sistema Biotage (EtOAc al 10-50%/heptano; columna SNAP25) dando el compuesto del título (67 mg, 16%). CL-EM (M+1) 384,1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,28 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,96 - 3,19 (m, 2 H) 5,47 (q, J = 7,89 Hz, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,24 - 8,43 (m, 1 H) 8,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,93 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). Se separaron los enantiómeros mediante HPLC quiral (OD-H, 21x250 mm, 18 ml/min, el 70% de heptano - el 30% de etanol) para dar el enantiómero 1 con tiempo de retención (7,03 min) y el enantiómero 2 con tiempo de retención (11,46 min).

- 25 Puede observarse que los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de la actividad aldosterona sintasa y por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades y estados mediados por aldosterona sintasa tal como los trastornos metabólicos dados a conocer en el presente documento.

Se entenderá que la invención se ha descrito a modo de ejemplo únicamente y que pueden realizarse modificaciones a la vez que se permanece dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I':



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 A es $-CHR^5$;

el anillo C es un fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^1 es alquilo C_{1-7} , haloalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , ariloxi C_{6-10} -alquilo C_{1-7} , heteroarilo o heterociclilo, en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R^7 ;

10 R^2 es H, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-7} , hidroxil-alquilo C_{1-7} , alquil C_{1-7} -OC(O)-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} -alquilo C_{1-7} , heteroarilo, heterociclilo o arilo C_{6-10} ; en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , halógeno, CN o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , ciano, alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, nitro, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-7}) o $-N$ (alquilo C_{1-7})₂;

15 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , ciano, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-7}), $-N$ (alquilo C_{1-7})₂, alcoxilo C_{1-7} , halo-alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C_{6-10} , heterociclilo, ariloxilo C_{6-10} , heterocicloxilo, $-SH$, $-S$ -alquilo C_{1-7} , $-C(O)O$ -arilo C_{6-10} , $-C(O)O$ -heterociclilo, $-C(O)O$ -heteroarilo, $-C(O)NR^2$ -alquilo C_{1-7} , $-C(O)NR^2$ -arilo C_{6-10} , $-C(O)NR^2$ -heteroarilo, $-C(O)NR^2$ -heterociclilo, $-NR^2C(O)$ -alquilo C_{1-7} , $-NR^2C(O)$ -arilo C_{6-10} , $-NR^2C(O)$ -heteroarilo, $-NR^2C(O)$ -heterociclilo, $-OC(O)$ -alquilo C_{1-7} , $-OC(O)$ -arilo C_{6-10} , $-OC(O)$ -heteroarilo y $-OC(O)$ -heterociclilo; en la que R^4 está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R^7 ; o

dos grupos R^4 adyacentes pueden formar con los átomos a los que están unidos un fenilo o un heteroarillo de anillo de 5 ó 6 miembros, en los que dicho anillo de fenilo o heteroarillo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 R^8 ;

25 R^6 es alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halo-alquilo C_{1-7} , heterociclilo, heteroarilo o arilo C_{6-10} ; cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxilo C_{1-7} , ariloxilo C_{6-10} , heterociclilo, arilo C_{6-10} , heteroarilo, CN y halo-alquilo C_{1-7} ;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , alcoxilo C_{1-7} , CN y halo-alcoxilo C_{1-7} ; o

R^2 y R^3 ; R^1 y R^2 ; R^1 y R^5 ; R^1 y R^3 ; o R^2 y R^5 pueden formar con los átomos a los que están unidos un heterociclilo de 4 a 7 miembros; o

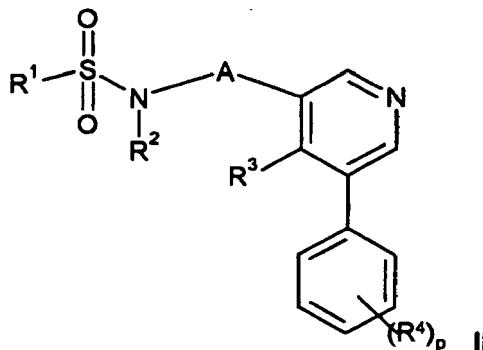
30 R^3 y R^5 pueden formar junto con los átomos a los que están unidos un cicloalquilo C_{5-7} ; y

en los que cada heteroarilo es un anillo aromático monocíclico que comprende 5 ó 6 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, y

35 cada heterociclilo es un resto monocíclico saturado o parcialmente saturado pero no aromático que comprende 4-7 átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos; y siendo cada heteroátomo O, N o S; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, con la condición de que el anillo C junto con dos grupos R⁴ adyacentes no formen un 2-indol.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 A es -CHR⁵-;

R¹ es alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, ariloxi C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heterociclilo en los que alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 R⁷;

R² es H, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

10 R³ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, nitro, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇) o -N(alquilo C₁₋₇)₂;

15 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₇), -N(alquilo C₁₋₇)₂, alcoxilo C₁₋₇, halo-alcoxilo C₁₋₇, hidroxilo, carboxilo, nitro, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, ariloxilo C₆₋₁₀, heterocicliloxilo, -SH, -S-alquilo C₁₋₇, -C(O)O-arilo, -C(O)O-heterociclilo, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)NR²-alquilo C₁₋₇, -C(O)NR²-arilo C₆₋₁₀, -C(O)NR²-heteroarilo, -C(O)NR²-heterociclilo, -NR²C(O)-alquilo C₁₋₇, -NR²C(O)-arilo C₆₋₁₀, -NR²C(O)-heteroarilo, -NR²C(O)-heterociclilo, -OC(O)-alquilo C₁₋₇, -OC(O)-arilo C₆₋₁₀, -OC(O)-heteroarilo y -OC(O)-heterociclilo; en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 R⁷;

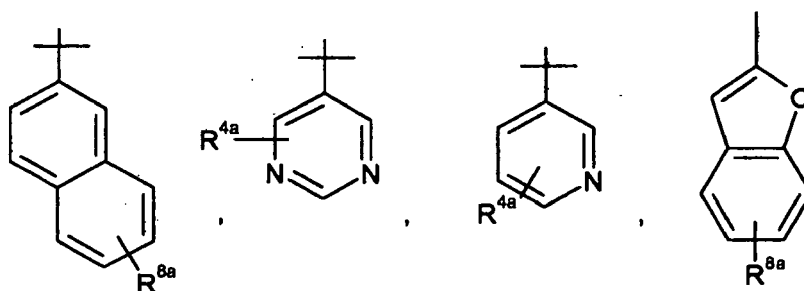
R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, heterociclilo;

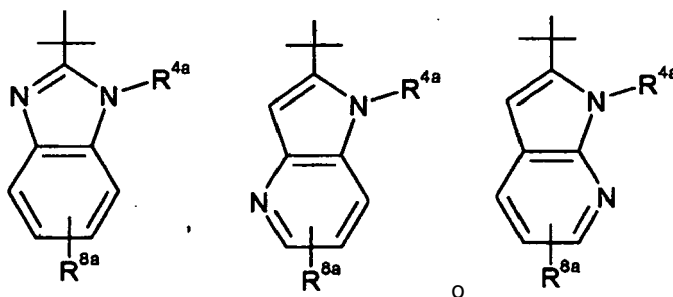
20 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ariloxilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, CN y halo-alquilo C₁₋₇; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que C es fenilo.

25 4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo C o el anillo C junto con 2 grupos R⁴, es:





en los que R^{8a} es R^8 o H y R^{4a} es R^4 o H.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , CN, halógeno, halo-alquilo C_{1-4} o halo-alcoxilo C_{1-7} .
6. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente del mismo en el que R^1 es alquilo C_{1-4} , R^2 es H, R^3 es H, A es CHR^5 , R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} , p es 1 ó 2; y cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , CN, halógeno o halo-alcoxilo C_{1-4} .
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 seleccionado de:
- 10 N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)-2-metilpropil)etanosulfonamida;
 N-(1-(5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida;
 N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)etil)etanosulfonamida;
 N-(1-(5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)butil)etanosulfonamida;
 (R)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
- 15 (S)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)metanosulfonamida;
 N-((5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 (S)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 (R)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
- 20 (R)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 (S)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(4-ciano-2-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopentil)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)propano-2-sulfonamida;
- 25 N-(ciclopropil(5-(2-metoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(2-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(3-fluorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;

- N-(ciclopropil(5-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(4-etoxifenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
- 5 N-(ciclopropil(5-(2,4-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(4-clorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
- 10 N-(ciclopropil(5-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(6-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metiletanosulfonamida;
- 15 N-(ciclopropil(5-(4-fluoro-3-metil-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(4-etilsulfanil-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(2,4-dimetoxi-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(4-metilsulfanil-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
- 20 N-(ciclopropil(5-benzo-[1,3]-dioxol-5-il-piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-(2,4,6-trimetil-fenil)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-benzo[b]tiofen-2-il-piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
- 25 N-(ciclopropil(5-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 N-(ciclopropil(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;
 éster metílico del ácido ({[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-etanosulfonil-amino)acético;
 {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-isobutil-amida del ácido etanosulfónico;
 {[5-(3-cloro-4-ciano-fenil)-piridin-3-il]-ciclopropil-metil}-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido etanosulfónico;
- 30 N-((4-cloro-5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)-N-metilmétanosulfonamida;
 N-((5-(6-cianonaftalen-2-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-(ciclopropil(5-(quinolin-6-il)piridin-3-il)metil)etanosulfonamida;

(R)-N-((5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

(S)-N-((5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-((5-(5-cianobenzofuran-2-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

5 N-((5-(benzo[d]tiazol-5-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-((5-(benzofuran-5-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-(1-(5-(4-ciano-3-metilfenil)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil)etanosulfonamida;

; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de:

10 (R)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

(S)-N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-((5-(3-cloro-4-cianofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)metanosulfonamida;

N-((5-(4-ciano-3-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

(S)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

15 (R)-N-((5-(4-ciano-2-metoxifenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

(R)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

(S)-N-((5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

N-((5-(4-ciano-2-fluorofenil)piridin-3-il)(ciclopropil)metil)etanosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

25 10. Combinación, en particular combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de un inhibidor de HMG-Co-A reductasa, un antagonista de los receptores de angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueante de canales de calcio (CCB), un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), un antagonista de endotelina, un inhibidor de renina, un diurético, un mimético de ApoA-I, un agente antidiabético, un agente para la reducción de obesidad, un bloqueante de los receptores de aldosterona, un
30 bloqueante de los receptores de endotelinas y un inhibidor de CETP.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

35 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un sujeto mediado por aldosterona sintasa.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un sujeto caracterizado por una actividad anómala de aldosterona sintasa.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de hipopotasemia, hipertensión, enfermedad de Conn, insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, estado tras infarto de miocardio, cardiopatías coronarias, aumento de la formación de colágeno, fibrosis y remodelado tras hipertensión y disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, disfunción renal, enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares, retinopatía, neuropatía, insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción de barorreceptores, cefaleas migrañosas, insuficiencia cardiaca tal como insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia, disfunción diastólica, disfunción diastólica ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca diastólica, alteración del llenado diastólico, disfunción sistólica, isquemia, cardiomiopatía hipertrófica, muerte súbita cardiaca, fibrosis miocárdica y vascular, alteración de la distensibilidad arterial, lesiones necróticas miocárdicas, daño vascular, infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, lesiones cardiacas, hipertrofia de la pared vascular, engrosamiento endotelial y necrosis fibrinoide de arterias coronarias.