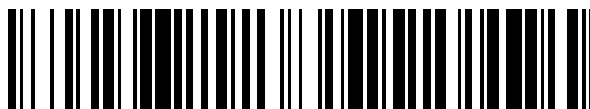


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 670**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2008** **E 08706922 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2114951**

54 Título: **Nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

28.02.2007 US 903849 P

28.06.2007 US 946849 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2014

73 Titular/es:

LEO PHARMA A/S (100.0%)

INDUSTRI PARKEN 55

2750 BALLERUP, DK

72 Inventor/es:

FELDING, JAKOB;

NIELSEN, SIMON, FELDBAEK;

LARSEN, JENS, CHRISTIAN, HOJLAND y

BABU, BOLLU, RAVINDRA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 478 670 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

Nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa, así como también con su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias.

10 Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células a 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tal son fundamentales para la regulación celular de los niveles de cAMP o cGMP. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, las fosfodiesterasas (PDE) 4, PDE7 y PDE8 son selectivas para cAMP. PDE4 es el modulador más importante de AMPc expresado en células inmune e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos-T (Z. Huang y J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, págs. 3253-3262). Ya que cAMP es un segundo mensajero clave en la modulación de las respuestas inflamatorias, se ha encontrado que PDE4 regula las respuestas inflamatorias de células inflamatorias mediante la modulación de citocinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF y LTB $_4$. La inhibición de PDE4 se ha convertido, por lo tanto, en un objetivo atractivo para la terapia de enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn etc. (M.D. Houslay y otros, *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Ya que los pacientes con dermatitis atópica (AD) tienen una actividad PDE aumentada, la inhibición de PDE4 parecen ser además un tratamiento viable de AD (*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6).

La familia del gen PDE4 consiste al menos de cuatro genes, A, B, C y D, que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith y D. Spina, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6(11), 2006, págs. 1136-1141). Las cuatro isoformas de PDE4 se expresan de manera diferente en diferentes tejidos y tipos de células. Así, PDE4B se expresa predominantemente en los monocitos y neutrófilos, pero no en la corteza y las células epiteliales, mientras que PDE4D se expresa en el pulmón, corteza, cerebelo y células T (C. Kroegel y M. Foerster, *Exp. Opin. Investig. Drugs* 16(1), 2007, págs. 109-124). Se ha especulado que la inhibición de PDE4D en el cerebro se asocia con los efectos adversos encontrados cuando se administran inhibidores de PDE4 clínicamente, principalmente náuseas y emesis, mientras que la inhibición de PDE4B está asociado con efectos anti-inflamatorios (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, págs. 167-175). Sin embargo, los inhibidores de la PDE desarrollados hasta el momento se cree que no son específicos para ninguno de las cuatro isoformas de PDE4.

Numerosos inhibidores de PDE4 han sido estudiados por su efecto terapéutico en las enfermedades inflamatorias, principalmente asma, enfermedad inflamatoria del intestino y la EPOC. El primero de estos, la teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo, débil utilizado en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma y la EPOC. El tratamiento con teofilina puede, sin embargo, dar lugar a dos efectos adversos leves y graves, por ejemplo, arritmia y convulsiones, que restringen la utilidad clínica de la teofilina (Kroegel y Foerster, *supra*). Ya que la fosfodiesterasa se ha mantenido como un objetivo atractivo para la terapia anti-inflamatoria, se han investigado y desarrollado varios otros inhibidores de PDE4 más selectivos en un entorno clínico. El desarrollo clínico de muchos de los inhibidores de PDE4 de primera generación tales como rolipram se suspendió debido a los efectos secundarios limitantes de la dosis, principalmente náuseas y emesis. Los inhibidores de PDE4 de segunda generación PDE4 con efectos adversos aparentemente menos pronunciados se encuentran actualmente en ensayo clínico (Houslay, *supra*).

Los inhibidores de la PDE-4 desarrollados recientemente se describen por ejemplo en EP 0771794 y EP 0943613. WO 96/31476 describe 3,5-dicloropiridinas 4-sustituidas estructuralmente diferentes que son inhibidores de la AMP fosfodiesterasa cíclica.

US 2002/0128290 describe compuestos heterocíclicos que contienen oxígeno que tienen actividad inhibidora de PDE4.

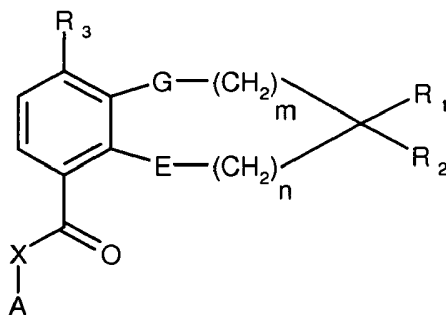
Hay una necesidad continua de desarrollar nuevos inhibidores de PDE4 que tengan una ventana terapéutica más favorable, es decir menos efectos adversos, mientras mantengan su efecto terapéutico antiinflamatorio. Una visión general de los ensayos preclínicos y clínicos con inhibidores de PDE4 selectivos, incluyendo los inhibidores dirigidos para el tratamiento de la dermatitis atópica y la psoriasis, se le dio recientemente en *Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, 6(1), 17-26.

60 Breve descripción de la invención

Los inventores encontraron sorprendentemente que los nuevos compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibidora de PDE4 y pueden ser útiles como agentes terapéuticos para enfermedades alérgicas inflamatorias tales como asma bronquial, rinitis alérgica, y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia, y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico causado por fallo cardíaco, shock, y enfermedades cerebrovasculares, y similares; diabetes resistente a insulina; heridas; SIDA, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden ser beneficiosos, además, para prevenir, tratar o mejorar una variedad de enfermedades, tales como enfermedades o afecciones dérmicas, tales como trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios y particularmente psoriasis, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofodermia, atrofia de la piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, pruritos, y eczema.

Correspondientemente, la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



I

en donde m y n representan independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

en donde G y E representan independientemente azufre, oxígeno, -N=, -N(R₅)-, o -N(R₅)C(O)-, y

R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R₅)-,

uno o más átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de R₄;

R₃ es halógeno, hidroxilo, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, halo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halo-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo, formilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo, o aminocarbonilo;

R₄ es hidrógeno, amino, tio, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halógeno, oxo, o hidroxilo;

R₅ es hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilaminosulfonilo o aminosulfonilo;

X es un enlace, -CH₂-, o -NH-;

A es arilo que comprende 6-10 átomos de carbono, C₃₋₁₀-cicloalquilo, C₃₋₁₀-cicloalqueno, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, el heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos, hetero-C₃₋₁₀-cicloalquilo que comprende 1-3 hetero átomos o hetero-C₃₋₁₀-cicloalqueno que comprende 1-3 hetero átomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de R₄;

y solvatos, N-óxidos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o portador(es) farmacéuticamente aceptable(s), opcionalmente junto con uno o más otro(s) compuesto(s) terapéuticamente activo(s).

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I como se definió anteriormente, y solvatos, N-óxidos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en la profilaxis, tratamiento o mejora de las afecciones o enfermedades dermatológicas, o desordenes de heridas cutáneas agudos o crónicos. En aún otro aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de heridas cutáneas agudas o crónicas, el método comprende administrar a una persona que padece de al menos una de dichas enfermedades una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la fórmula I como se definen anteriormente y solvatos, N-óxidos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptable de estos; opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable o uno o más excipientes, y opcionalmente en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos.

Descripción detallada de la invención

El término "radical de hidrocarburo" pretende indicar un radical que contiene solamente átomos de carbono e hidrógeno, puede contener uno o más enlaces dobles y/o triples carbono-carbono, y puede comprender porciones cíclicas en combinación con porciones rectas o ramificadas. Dicho hidrocarburo comprende 1-20 átomos de carbono, y preferentemente comprende 1-12, por ejemplo 1-6, por ejemplo 1-4, por ejemplo 1-3, por ejemplo 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino y arilo, arilalquilo, como se indica más abajo.

El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprenden 6-20 átomos de

carbono, tal como 6-14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, opcionalmente anillos carbocíclicos fusionados con al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.

El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos que comprenden 1-6 heteroátomos (seleccionados de O, S y N) y 1-20 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-10 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, u opcionalmente anillos bicíclicos fusionados con 1-4 heteroátomos, y en donde al menos un anillo es aromático, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, bencimidazolilo y benzofuranilo.

En el presente contexto, el término "alquilo" pretende indicar el radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se elimina de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-20, preferentemente 1-12, tal como 1-6, tal como 1-4 átomos de carbono. El término incluye las subclases alquil (*n*-alquilo) normal, alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*.-butilo, *terc*.-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano sustituido que comprende 3-20 átomos de carbono, preferentemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tal como 3-6 átomos de carbono, que incluye anillos bicíclicos fusionados, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo.

El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se describió anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprende 1-19 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende además 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2, o 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, o S, los cuales pueden oxidarse opcionalmente una o dos veces, por ejemplo [1,3]dioxol, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, piperidina, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, o tietano-1-óxido, o que incluye anillos bicíclicos fusionados con 1-4 heteroátomos, en donde al menos un anillo comprende un heteroátomo, y en donde el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo carbocíclico, por ejemplo isoindolilo.

El término "alqueno" pretende indicar un radical de hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o penta insaturado que comprende 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo, pentenil o hexenilo.

El término "cicloalqueno" pretende indicar radicales de hidrocarburos cíclicos no-aromáticos mono-, di- tri- o tetra-insaturados, que comprenden 3-20 átomos de carbono, que incluye anillos bicíclicos fusionados, típicamente que comprende 3-10 átomos de carbono, tal como 3, 4, o 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo.

El término "heterocicloalqueno" pretende indicar un radical cicloalqueno como se describió anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que comprende 1-19 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende además 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2, o 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, o S, que incluyen anillos bicíclicos fusionados con 1-4 heteroátomos, en donde al menos un anillo comprende un heteroátomo y en donde el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo carbocíclico, por ejemplo dihidrofurano, o 2,5-dihidro-1H-pirrolilo.

El término "arilalquilo" pretende indicar un radical arilo como se definió anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

El término "heteroarilalquilo" pretende indicar un radical heteroarilo como se definió anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo.

El término "alquinilo" pretende indicar un radical de hidrocarburo que comprende 1-5 enlaces triples C-C y 2-20 átomos de carbono, típicamente que comprende 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7^{mo} grupo principal de la tabla periódica, tal como fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno como se definió anteriormente, por ejemplo difluorometilo.

El término "hidroxialquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más hidroxilo, por ejemplo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo.

El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR', en donde R' es alquilo como se indicó anteriormente,

por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

El término "alcoxicarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula $-C(O)-O-R'$, en donde R' es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, etc.

El término "alquilcarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula $-C(O)-R'$, en donde R' es alquilo como se indicó anteriormente, por ejemplo etanoilo, acetilo.

El término "aminosulfonilo" pretende indicar un radical de la fórmula $-S(O)_2-NR''$, en donde R'' es como se indicó anteriormente, por ejemplo $-SO_2Me$.

El término "anillo heterocíclico" pretende incluir las definiciones de heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno como se definieron anteriormente, incluyendo además sistemas anulares anillados entre sí o con hidrocarburos cíclicos, por ejemplo 2,5-dihidrobencodioxina, 2,3,5,8-tetrahidro-[1,4]dioxina, 5,8-dihidro-[1,4]dioxina.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar las sales preparadas al reaccionar un compuesto de la Fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-lucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, bencenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar por reacción con una base adecuada tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoníaco o similares, o aminas no tóxicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxi-alquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitlohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilenodiamina, y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas por reacción con una base adecuada incluyen, pero sin limitarse a sales sódicas, sales colina, sales de 2-(dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxi-etil)-morfolin, sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales de potasio, sales de tetrabutilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de cetiltrimetilamonio, sales de tetrametilamonio, sales de tetrapropilamonio, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de N-metil-D-glucamina, sales de plata, sales de benzetonio, y sales de trietanolamina.

El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un solvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en donde dichas especies están en forma sólida. Cuando el agua es el solvente, dicha especie se denomina hidrato.

Modalidades de la presente invención

En una o más modalidades de la presente invención E y G son ambos oxígeno.

En una o más modalidades de la presente invención m y n son ambos uno.

En una o más modalidades de la presente invención m y n son ambos cero.

En una o más modalidades de la presente invención R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de the group consisting of $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N=$, y $-N(R_5)-$; uno o más átomos de carbono in the anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de R_4 .

En una o más modalidades de la presente invención R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en particular un anillo heterocíclico de 6 miembros.

En una o más modalidades de la presente invención el anillo heterocíclico es tetrahidropirano, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, piperidina, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, tietano-1-óxido, o tietano-1,1-dióxido.

En una o más modalidades de la presente invención el anillo heterocíclico formado de R_1 y R_2 junto con el átomo de carbono al cual están unidos comprende un heteroátomo o dos heteroátomos en dicho anillo.

En una o más modalidades de la presente invención el heteroátomo se localiza en la posición 4 del anillo heterocíclico. El heteroátomo puede ser, por ejemplo, O.

En una o más modalidades de la presente invención el heteroátomo(s) es/son oxígeno, azufre, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$.

En una o más modalidades de la presente invención A representa heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos o heteroaril- C_{1-6} -alquilo, el heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos.

En una o más modalidades de la presente invención A representa piridilo, pirazinilo o quinolilo.

En otras modalidades A puede representar fenilo.

5 En una o más modalidades de la presente invención A es sustituido con halógeno, en particular cloro, flúor, bromo o yodo.

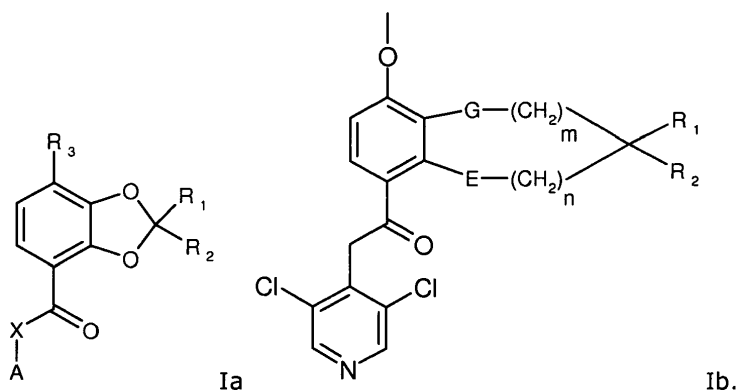
En una o más modalidades de la presente invención R_3 representa C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} halógenalquilo, o halógeno.

10 En una o más modalidades de la presente invención R_3 representa metoxi o etoxi.

En una o más modalidades de la presente invención X es $-CH_2-$ o $-NH-$.

15 En una o más modalidades de la presente invención A es 4-(3,5-dicloro-piridilo).

En una o más modalidades de la presente invención, el compuesto de la fórmula I se representa por la fórmula Ia o Ib



20 en donde X, A, G, E, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m y n son como se definieron anteriormente.

En una modalidad particular de la presente invención X = $-NH-$ cuando R_3 representa C_{1-6} alcoxi.

25 La presente invención incluye todas las modalidades en donde X, A, G, E, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 se combinan de cualquier manera descrita en la presente.

En particular los compuestos de la fórmula I pueden seleccionarse de uno de los siguientes compuestos:

30 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 101), N-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxamida (compuesto 102), 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 103), 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-il)etanona (compuesto 104), 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 105),
 35 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metoxicarbonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 106), 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metilsulfonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 107),
 40 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-acetil-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 108) 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-metil-espiro[1,5-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 109), 2-((3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 110), 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran 1'-óxido]-4-il)etanona (compuesto 111), 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 112), o
 45 2-((3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 113);
 2-((3-bromopiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 114); 2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 115); 2-(pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 116);
 50 2-(piridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 117); 2-(quinolin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 118); 2-(2,6-Dicloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-

il)etanona (compuesto 119); 2-(2-cloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 120); 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 121);

2-((3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 122);

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-il}etanona (compuesto 123);

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 124);

2-((3,5-Dicloropiridin-1-oxido-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 125); 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),2'-(1,3-dioxolano)]-6-il}etanona (compuesto 126);

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 127);

2-((3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 128);

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-2',2'-dimetil-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 129);

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 130);

2-((3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 131); y

2-((3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]ditiano]-6-il}etanona (compuesto 132) y solvatos, N-óxidos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptable de estos.

En una o más modalidades de la presente invención, los compuestos de la fórmula I como se definen anteriormente son útiles en terapia.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener en forma cristalina ya sea directamente por la concentración de un solvente orgánico o por cristalización o recristalización en un solvente orgánico o una mezcla de dicho solvente y un cosolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales se pueden aislar en forma esencialmente libre de solvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención cubre todas las modificaciones y formas cristalinas así como sus mezclas.

Los compuestos de la fórmula I pueden o no comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos (quiral) que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros posiblemente. La presente invención se se refiere a todos estos isómeros, ya sea en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diferentes formas isómeras se pueden separar por métodos de separación físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía en líquido mediante el uso de fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse entre sí por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con aminas ópticamente activas, tales como I-efedrina. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre y cuando la reacción ocurra estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoselectivos o estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.

Los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de heridas cutáneas agudas o crónicas, particularmente para el tratamiento de trastornos de la piel proliferativos e inflamatorios, soriasis, cáncer, inflamación de la epidermis, alopecia, atrofodermia, atrofia de la piel inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, foto envejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, pruritos, y eczema.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para tratamiento veterinario de animales, incluyendo mamíferos tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, perros y gatos.

Para usar en terapia, los compuestos de la presente invención están típicamente en la forma de una composición farmacéutica. La invención por lo tanto se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, opcionalmente junto con uno o más compuesto(s) terapéuticamente activo(s), junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo.

Convenientemente, el ingrediente activo comprende de 0.05-99.9% en peso de la formulación.

En la forma de una unidad de dosificación, el compuesto se puede administrar una o más veces al día a intervalos apropiados, siempre dependiendo, sin embargo, del estado del paciente, y de acuerdo con la prescripción hecha por el facultativo médico. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0.1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5-50 mg de un compuesto de la fórmula I.

Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otras cosas, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores bien conocidos por el facultativo médico. El compuesto se puede administrar por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diario o con intervalos semanales. En general una dosis simple estará en el intervalo de 0.01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, toda la dosis diaria se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

En el contexto del tratamiento tópico, puede ser más apropiado referirse a una "unidad de uso", la cual denota una dosis única que es capaz de administrarse a un paciente, y que puede manejarse y envasarse fácilmente, manteniéndose como una dosis unitaria física y químicamente estables que comprende el material activo como tal o una mezcla de este con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. El término "unidad de uso" en relación con el uso tópico significa una dosis unitaria, es decir una sola dosis capaz de administrarse en forma tópica a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado de la zona infectada de 0.1 mg a 10 mg, y preferentemente de 0.2 mg a 1 mg, del ingrediente activo en cuestión.

Se considera además que en ciertos regímenes de tratamiento, la administración con intervalos más largos, por ejemplo, cada dos días, todas las semanas, o incluso con intervalos más largos pueden ser beneficiosos.

Si el tratamiento consiste en la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9.o Ed., J.G. Hardman y L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosificaciones útiles de dichos compuestos.

La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos activos puede ser concomitante o secuencial.

Las formulaciones incluyen, por ejemplo, aquellas en una forma adecuada para administración oral (incluyendo liberación sostenida o temporizada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, dérmica, nasal o administración bucal. La administración tópica de la formulación reivindicada es particularmente adecuada.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, como se describe en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.o ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, sobres, tabletas o pastillas, cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerina; o en forma de una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite. Tales aceites pueden ser aceites comestibles, tales como por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los dispersantes o agentes de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los ingredientes activos también se pueden administrar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede fabricarse por compresión o moldeo del ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar por compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, tal como, por ejemplo lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, por ejemplo, oleato de sodio, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro de sodio o similares; un agente desintegrante tal como por ejemplo almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona o similares o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas por moldeo, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo y vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar en la forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como manteca de

cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que los elixires se pueden preparar usando palmitato de miristilo.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente una preparación estéril aceitosa o acuosa de los ingredientes activos, que preferiblemente es isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo, solución salina isotónica, solución isotónica de glucosa o solución tampón. La formulación puede ser convenientemente esterilizada por filtración a través de, por ejemplo, un filtro que retiene bacterias, adición de agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposomales como se describe en, por ejemplo, *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol.9, 1994, también son adecuados para la administración parenteral.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I pueden presentarse como una preparación sólida estéril, por ejemplo una polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un solvente estéril inmediatamente antes del uso.

Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de un apósito o parche:

Las formulaciones adecuadas para la administración oftálmica pueden estar en la forma de una preparación acuosa estéril de los ingredientes activos, que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables, por ejemplo, como se describe en *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, 1989, pueden usarse además para el presente ingrediente activo para la administración oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para administración oftálmica o tópica incluyen preparaciones líquida o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aerosoles, espumas, emulsiones de aceite-en-agua o agua-en-aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para tratamiento oftálmico pueden contener preferentemente además una ciclodextrina.

Para la administración tópica, el compuesto de la fórmula I típicamente puede estar presente en una cantidad de 0.01 a 20% en peso de la composición, tal como 0.1% a aproximadamente 10%, pero puede estar presente además en una cantidad de hasta aproximadamente 50% de la composición.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal o bucal incluyen formulaciones en aerosol, de auto-propulsión y en polvo, tales como aerosoles y atomizadores. Tales formulaciones se describen en más detalle en, por ejemplo, *Modern Pharmaceutics*, 2da ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), páginas 427-432, Marcel Dekker, Nueva York; *Modern Pharmaceutics*, 3ra ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), páginas 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, Nueva York y *Enciclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 10, J. Swarbrick y J.C. Boylan (Eds.), páginas 191-221, Marcel Dekker, Nueva York.

Además de los ingredientes antes mencionados, las formulaciones de un compuesto de la fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluentes, amortiguadores, agentes saborizantes, colorantes, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes, por ejemplo, metil hidroxibenzoato (que incluye anti-oxidantes), agentes emulsionantes y similares.

Cuando el ingrediente activo se administra en forma de sales con ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, las sales preferidas son por ejemplo fácilmente solubles en agua o ligeramente solubles en agua, para obtener una velocidad de absorción particular y adecuada.

La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más otros componentes activos convencionalmente usados en el tratamiento de enfermedad o afecciones dérmicas, por ejemplo, seleccionadas del grupo que consiste de glucocorticoides, vitamina D y análogos vitamina D, antihistaminas, antagonistas del factor activación de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inhibidores de la COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sales de oro, penicilamina, inhibidores de colesterol sérico agentes reductores, retinoides, sales de zinc, salicilazosulfapiridina y de la calcineurina.

La invención se describe en más detalle en los siguientes ejemplos los cuales de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas bien conocidas para los expertos en la técnica de la síntesis. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y las técnicas esbozadas más abajo junto con los métodos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán aquellos con experiencia en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitarse a, aquellos descritos más abajo. Las reacciones se llevan a cabo en solventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Además, en los métodos de síntesis descritos más abajo, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de trabajo

en marcha, se eligen para ser condiciones estándar para esa reacción, lo que debe reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. No todos los compuestos que caen dentro de una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos métodos descritos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y pueden usarse métodos alternativos.

Los materiales de partida son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles, o pueden prepararse mediante métodos de síntesis rutinarios bien conocidos para un experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención o cualquier producto intermedio puede purificarse, si es necesario, usando métodos estándares bien conocidos por un químico de síntesis orgánica, por ejemplo, métodos descritos en la "purification of Laboratory Chemicals", 5.º ed. 2003. Los materiales de partida son compuestos conocidos, comercialmente disponibles, o pueden prepararse mediante métodos de síntesis rutinarios bien conocidos para un experto en la técnica.

Procedimientos generalss, preparaciones y ejemplos

Los espectros ^1H resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron a 300 MHz y los espectros ^{13}C NMR a 75.6 MHz. Los valores de cambios químicos (δ , en ppm) se citan en la relación del solvente especificado con respecto a los estándares internos de tetrametilsilano ($\delta = 0.00$) o cloroformo ($\delta = 7.25$) o deuteriocloroformo ($\delta = 76.81$ para ^{13}C NMR). El valor de un multiplete, ya sea definido (doblete (d), triplete (t), cuartete (q)) o no (m) en el punto medio aproximado se da a menos que se indique un intervalo. (bs) indica un singlete amplio. Los solventes orgánicos usados fueron usualmente anhidros. La cromatografía se realizó en gel de sílice Merck 60 (0.040 - 0.063 mm). Las relaciones del solvente indicadas se refieren a v:v a menos que se indique lo contrario.

Las siguientes abreviaturas se han usado a todo lo largo del documento:

DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
L	litro
LDA	litio diisopropilamida
LiHMDS	litio hexametildisilazida
m	mili
Me	metil
MeOH	metanol
NMR	resonancia magnética nuclear
ppt	precipitado
rt	temperatura ambiente
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
v	Volumen

HPLC/MS preparatoria

La HPLC/MS preparatoria se realizó en un sistema Dionex APS con dos bombas Shimadzu PP150 prep. y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 μm ; sistema solvente: A = agua (0.1% ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.1% ácido fórmico); régimen de flujo = 18 ml/min; método (10 min): método de gradiente lineal que va de 10% B a 100% B en 6 minutos y permaneciendo en 100% de B durante otros 2 minutos. Las fracciones se recogieron basado en las trazas iónicas de iones relevantes y señal PDA (240-400 nm).

HPLC/MS Analítica

Método A: La HPLC/MS analítica se realizó en un sistema Dionex APS con una bomba analítica P680A y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4.6 mm, 5 μm ; sistema solvente: A = agua (0.1% ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.1% ácido fórmico); régimen de flujo = 1.0 ml/min; método (10 min): método de gradiente lineal que va de 10% B a 100.6% B en 6 minutos y permaneciendo en 100% de B durante otros 1.5 minutos.

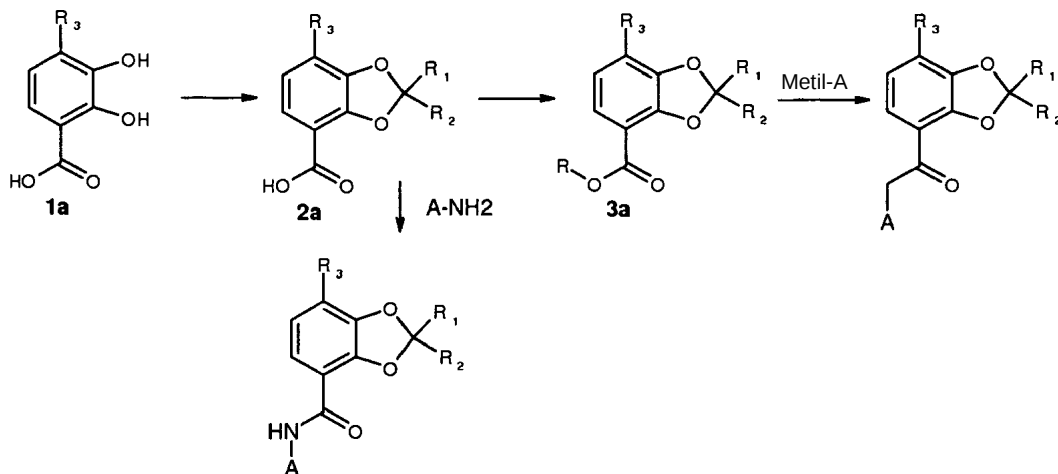
Método B: La HPLC/MS analítica se realizó en un sistema que consiste en un Waters 2795 HPLC, espectrómetro de masas Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3.0 mm, 5 μm ; sistema solvente: A = agua:acetonitrilo 95:5 (0.05% ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0.05% ácido fórmico); régimen de flujo = 1.0 ml/min; método (8 min): método de gradiente lineal que va de 10% B a 100% B en 6.0 minutos y permaneciendo a 100% B por

1 minuto.

Procedimiento general de preparación:

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante los siguientes métodos generales:

Los compuestos de la fórmula general Ia, en donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse como sigue:



10 Los materiales de partida de la fórmula **1a** se preparan de acuerdo con los procedimientos estándares conocidos para un químico experto en la técnica. Ácido 2,3,4-trimetoxi benzoico se di-desmetila selectivamente en la posición 2- y 3- usando BCl_3 de acuerdo con Kaisalo y otros Synth. Commun, (1986), 16, 645-48.

15 La reacción posterior del compuesto desprotegido en cetonas puras, éteres de enol cetales o una mezcla de estos con o sin catalizadores tales como ácido paratoluensulfónico o un ácido de Lewis a temperatura desde la temperatura ambiente a 180°C usando calentamiento por microondas o convencional, resulta en los compuestos **2a**.

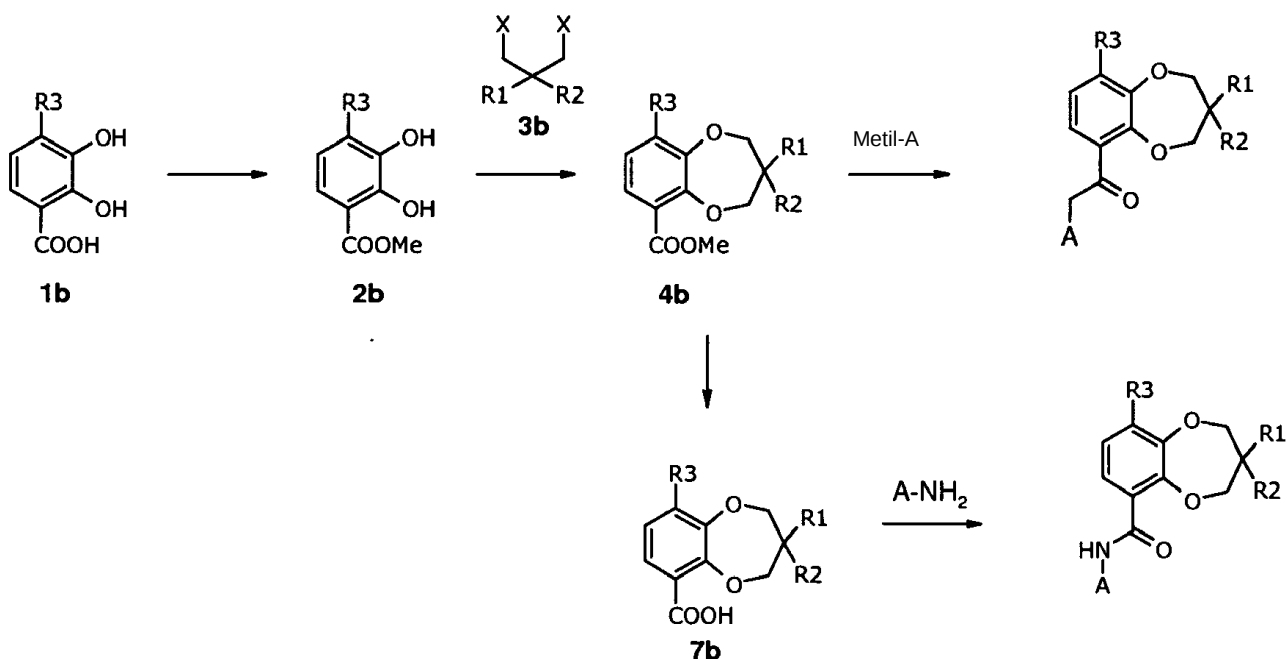
20 La reacción de los compuestos con la fórmula **2a** con MeI (o sulfato de dimetilo) en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , KHCO_3 o Et_3N en un solvente adecuado tal como DMF, acetona, THF o DCM a temperaturas desde la temperatura ambiente a 100°C proporciona los compuestos de la fórmula **3a**.

25 El éster **3a** puede prepararse además por métodos de esterificación clásicos usando el alcohol y un ácido adecuado por ejemplo H_2SO_4 .

30 Los compuestos de la fórmula Ia ($\text{X}=\text{CH}_2$) se obtuvieron mediante la condensación del metil éster generado con carbaniones de litio generados de A-Metilo, en donde A se define como se describió anteriormente, y una base adecuada, tal como LDA o LiHMDS en un solvente adecuado tal como THF a temperaturas de menos 78°C a temperatura ambiente. Alternativamente, para los carbaniones de litio se usa un reactivo de Grignard.

35 Los compuestos de la fórmula Ia ($\text{X}=\text{NH}$) se obtuvieron por reacción de los compuestos con la fórmula **2a** con $(\text{COCl})_2$, SOCl_2 o PCl_5 en un solvente adecuado tal como DCM o tolueno con o sin cantidad catalítica de DMF a temperaturas de 0°C a 70°C para proporcionar el cloruro del ácido correspondiente. Después de la evaporación del solvente *al vacío* se realiza la condensación posterior del cloruro del ácido generado con los aniones de nitrógeno, generado por adición una base adecuada, tal como NaH, LDA o LiHMDS en un solvente adecuado tal como THF a temperaturas de menos 78°C a temperatura ambiente a A-NH_2 , en donde A se define como se describe anteriormente.

40 Los compuestos de la fórmula general Ib, en donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definieron anteriormente, pueden prepararse como sigue:

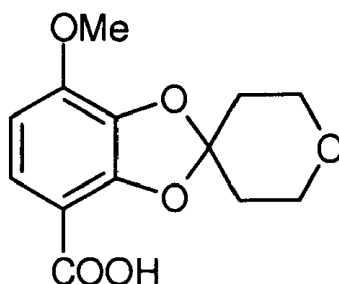


Esterificación de **1b** usando procedimientos estándares, por ejemplo MeOH y H₂SO₄ resulta en el éster **2b**.

- 5 La alquilación de **2b** usando **3b** (X= Br, I, OTs) en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ en un solvente adecuado tal como DMSO a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 120 °C proporciona los compuestos de la fórmula **4b**.
- 10 Los compuestos de la fórmula **1b** (X=CH₂) se obtuvieron mediante la condensación del metil éster generado con carbaniones de litio generados de A-Metilo, en donde A se define como se describió anteriormente, y una base adecuada, tal como LDA o LiHMDS en un solvente adecuado tal como THF a temperaturas de menos 78 °C a temperatura ambiente. Alternativamente, para los carbaniones de litio se usa un reactivo de Grignard.
- 15 Se espera que la hidrólisis del éster usando condiciones estándar (ácidas o básicas) resulte en el ácido carboxílico **7b**, que puede convertirse en cloruro del ácido carboxílico y subsecuentemente reaccione con aniones de nitrógeno (generados de A-NH₂) como se describe para la síntesis de la (X=NH).

Preparación 1:

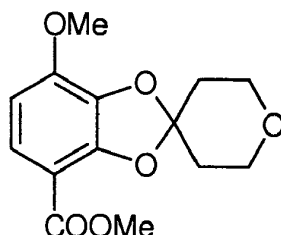
- 20 Ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxílico (compuesto 501)



- 25 Una suspensión de ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (6.04 g, 32.8 mmol) en 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-piran (20 ml, 152 mmol) se mantuvo a 140 °C por tres días. A temperatura ambiente se añadió acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se extrajo con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 50 ml). La fase acuosa se lavó con Et₂O (2 x 40 ml), se acidificó hasta pH = 1 con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La evaporación a presión reducida proporcionó trazas de ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico conjuntamente con ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxílico (1.23 g, 14%). ¹³C NMR (DMSO) δ 164.9, 148.2, 146.6, 134.5, 123.7, 117.0, 107.1, 106.8, 64.4, 56.0, 35.3.
- 30

Preparación 2:

Metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxilato (compuesto 502)

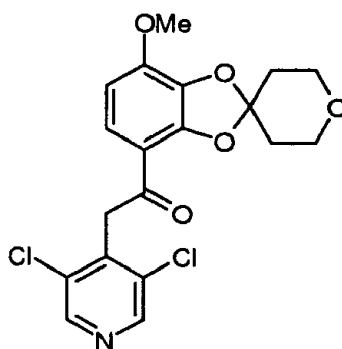


5 Una suspensión de ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-piran]-4-carboxílico crudo (2.17 g, 8.15 mmol), KHCO_3 (2.58 g, 26.0 mmol) y sulfato de dimetilo (1.58 ml, 16.7 mmol) en acetona (62 ml) se agitó a temperatura ambiente por dos días antes que se evaporará hasta secarse a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con 0.5 M NaOH acuoso (6 x 30 ml) y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El producto crudo se volvió a disolver en diclorometano (75 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La cromatografía de columna en gel de sílice estándar proporcionó metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxilato (1.87 g, 79%). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 164.9, 149.1, 147.2, 135.2, 124.0, 117.5, 107.1, 106.5, 65.2, 56.4, 51.8, 35.9.

Procedimiento estándar A:

15 Ejemplo 1:

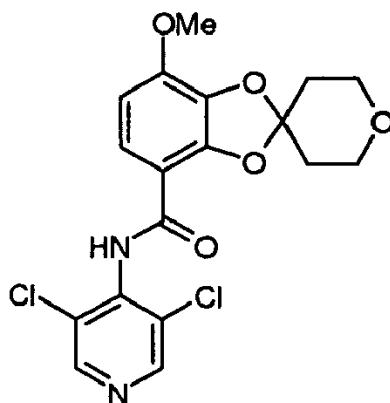
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 101)



20 Una solución de metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxilato (1.80 g, 6.42 mmol) y 3,5-dicloro-4-picolina (1.46 g, 8.99 mmol) en tetrahidrofurano (33 ml) se enfrió hasta 0 °C. Una 1.0 M solución de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (19.3 ml, 19.3 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH_4Cl saturado acuoso (70 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La cromatografía de columna en gel de sílice estándar seguido por la recristalización a partir de isopropanol proporcionó 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (1.90 g, 71%). ^{13}C NMR (DMSO) δ 189.1, 148.2, 147.7, 147.0, 141.2, 134.5, 132.8, 122.0, 118.0, 113.0, 107.8, 64.4, 56.3, 43.5, 35.2.

30 Ejemplo 2:

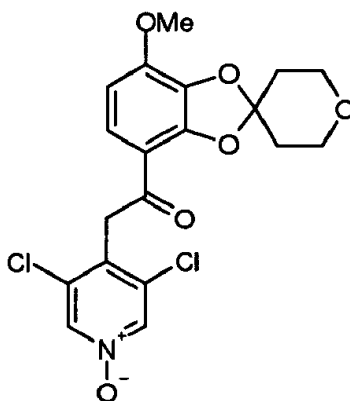
35 N-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxamida (compuesto 102)



Cloruro de oxalilo (92 μ l, 1.1 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida se añadió a una suspensión de ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxílico (48 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar por una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida y el cloruro del ácido crudo se volvió a disolver en tetrahidrofurano (2 ml). Una suspensión de 3,5-dicloropiridin-4-amina (67 mg, 0.40 mmol) y NaH (a 60% dispersión en aceite mineral, 16 mg, 0.40 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó por tres horas a temperatura ambiente antes que se añadiera en forma de gotas a temperatura ambiente to la solución de tetrahidrofurano que contiene el cloruro del ácido crudo. Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter de dietilo (30 ml) y la fase orgánica se lavó con 0.5 M NaOH acuoso (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó N-(3,5-dicloropiridina-4-il)-7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxamida (14 mg, 19%). ^{13}C NMR (DMSO) δ 160.8, 148.0, 146.5, 146.2, 141.1, 134.1, 130.5, 122.5, 118.2, 108.3, 107.6, 64.2, 56.2, 35.2.

Ejemplo 3:

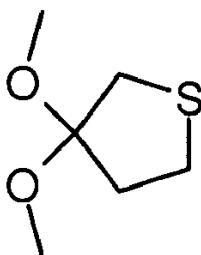
2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 103)



A una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (41 mg, 0.99 mmol) en diclorometano (0.5 ml) se añadió 30% H_2O_2 (25 μ l) y metiltrióxorenio(VII) (3 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió MnO_2 (3 mg) y se agitó por otra hora. Se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **103** (8 mg, 19%). LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 426.1; 428.1 (MH⁺); TR = 2.98 min; pureza (UV) = 100%

Preparación 3:

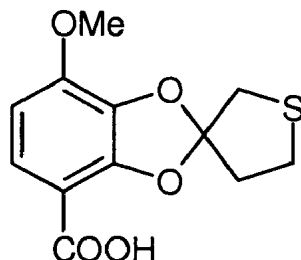
Tetrahidro-3,3-dimetoxitiofeno (compuesto 503).



Una solución de tetrahidrotiofen-3-ona (10.0 g, 97.9 mmol), metil ortoformato (21.4 ml, 196 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (50 mg, 0.29 mmol) en metanol seco (25 ml) se sometió a reflujo por una hora. Después se añadió 1.0 M NaOMe metanólico (0.30 ml, 0.30 mmol) y el exceso de metanol y ortoformato de trimetilo se eliminó por destilación (presión atmosférica). La destilación adicional a presión reducida proporcionó una mezcla de tetrahidrotiofen-3-ona (~0.67 g, 7%) y tetrahidro-3,3-dimetoxitiofeno (~9.8 g, 67%). ^{13}C NMR (MeOH) δ 113.01, 50.11, 36.90, 36.11, 27.72.

Preparación 4:

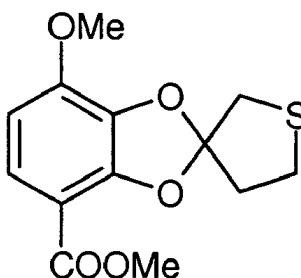
Ácido 7-Metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-carboxílico (compuesto 504)



Ácido p-toluenosulfónico (54 mg, 0.28 mmol) se añadió a la mezcla de tetrahidro-3,3-dimetoxitiofeno (~9.8 g, 66 mmol) y tetrahidrotiofen-3-ona (~0.67 g, 6.6 mmol). El baño de aceite se calentó hasta 145 °C y aproximadamente un equivalente de metanol (2.7 ml, 67 mmol) se destiló. Se bajó la temperatura y la destilación a presión reducida proporcionó 7.04 g de un aceite al cual se añadió ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (1.00 g, 5.43 mmol). La suspensión se expuso a calentamiento con microondas (180 °C, una hora) en un recipiente de reacción sellado. La filtración y subsecuente purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **504** (164 mg, 11%). LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 267.2(M-1); TR = 2.79 min; pureza (UV) = 100%

Preparación 5:

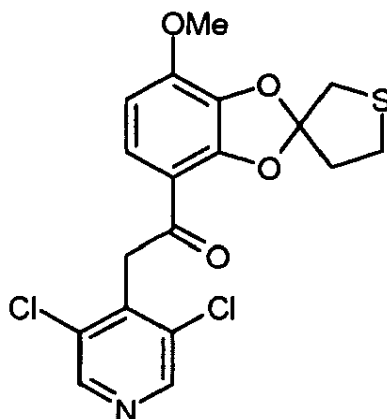
Metil 7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-carboxilato (compuesto 505)



Una suspensión de ácido 7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-carboxílico (161 mg, 0.600 mmol), K_2CO_3 (166 g, 1.20 mmol) y sulfato de dimetilo (74 μl , 0.78 mmol) en acetona (1 ml) se mantuvo a 50 °C durante la noche. A temperatura ambiente se añadió agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **505** (24 mg, 14%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.49 (td, 2H).

Ejemplo 4:

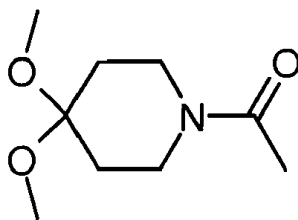
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-il)etanona (compuesto 104)



5 Una solución de metil 7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-carboxilato (24 mg, 85 μ mol) y 3,5-dicloro-4-picolina (21 mg, 0.13 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se enfrió hasta 0 °C. Una 1.0 M solución de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (0.26 ml, 0.26 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto del título (12 mg, 34%). ¹³C NMR (DMSO) δ 189.02, 148.09, 147.51, 147.05, 140.98, 134.48, 132.69, 127.57, 122.31, 112.81, 107.81, 56.35, 43.26, 37.54, 36.54, 25.70.

Preparación 6:

15 1-Acetil-4,4-dimetoxi-piperidina (compuesto 506)

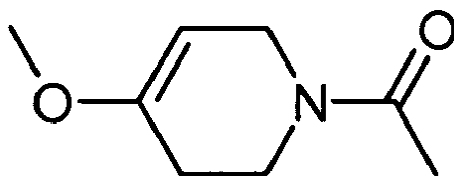


20 Una solución de 1-acetil-4-piperidona (17.0 g, 121 mmol), ortoformato de trimetilo (26.4 ml, 241 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (80 mg, 0.42 mmol) en metanol seco (34 ml) se sometió a reflujo por una hora. Después, 1.0 M de NaOMe metanólico (0.42 ml, 0.42 mmol) y exceso de metanol y ortoformato de trimetilo se eliminó por destilación (presión atmosférica). La destilación adicional a presión reducida proporcionó 1-acetil-4,4-dimetoxi-piperidina (20.2 g, 89%) ¹H NMR (DMSO) δ 3.45 - 3.32 (m, 4H), 3.10 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).

25

Preparación 7:

1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-metoxi-piridina (compuesto 507)



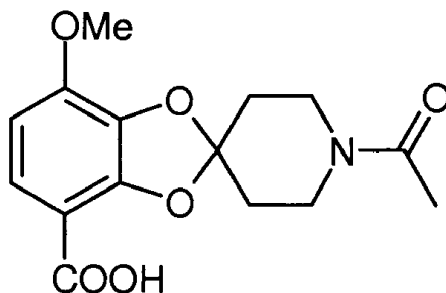
30

A 1-acetil-4,4-dimetoxi-piperidina (20.2 g, 108 mmol) se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidrato (80 mg, 0.42 mmol). La mezcla se calentó hasta 160 °C y aproximadamente un equivalente de metanol (4.38 ml, 108 mmol) se destiló. Se bajó la temperatura y la destilación a presión reducida proporcionó una mezcla de 1-acetil-4,4-dimetoxi-piperidina (1.4 g, 7%) y 1-acetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-metoxi-piridina (14.2 g, 85%). ¹H NMR (DMSO) δ 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 3H).

35

Preparación 8:

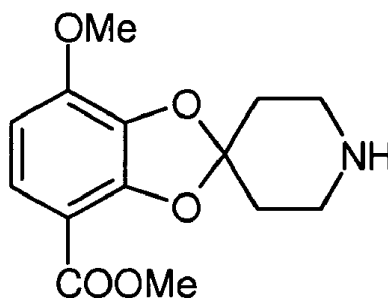
7-Metoxi-1'-acetil-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxílico acid (compuesto 508)



Una mezcla de ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (1.23 g, 6.67 mmol), 1-acetil-4,4-dimetoxi-piperidina (1.4 g, 7.6 mmol) y 1-acetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-metoxi-piridina (14.2 g, 91.5 mmol) se expuso a calentamiento con microondas (180 °C, una hora) en un recipiente de reacción sellado. La filtración y subsecuente purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **508** (0.54 g, 26%). LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 308.2 (MH⁺); TR = 2.27 min; pureza (UV) = 95%.

Preparación 9:

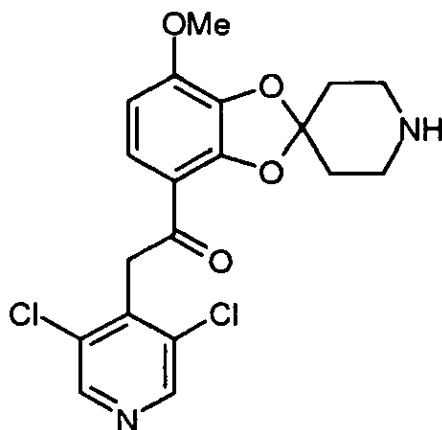
Metil 7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxilato (compuesto 509)



Una solución de ácido 7-metoxi-1'-acetil-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxílico (143 mg, 0.467 mmol) y LiOH (224 mg, 9.34 mmol) en agua (3 ml) y MeOH (3 ml) se calentó hasta 75 °C por cinco horas. A temperatura ambiente la mezcla se neutralizó con 2M HCl y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El ácido 7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxílico crudo [LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 266.2 (MH⁺); TR = 1.57 min; pureza (UV) = 82%] se sometió a reflujo durante la noche en 1.7 M de HCl metanólico (5 ml). A temperatura ambiente se añadió agua (20 ml). La fase acuosa se lavó con Et₂O (10 ml), se volvió básica por la adición de Na₂CO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y la evaporación a presión reducida proporcionó metil 7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxilato (75 mg, 57%). ¹H NMR (DMSO) δ 7.31 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96 - 2.77 (m, 4H), 1.94 - 1.83 (m, 4H).

Ejemplo 5:

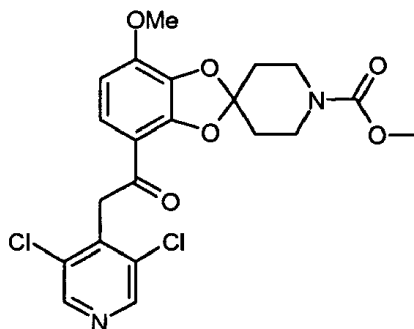
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 105)



Una solución de metil 7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-carboxilato (75 mg, 0.268 mmol) y 3,5-dicloro-4-picolina (65 mg, 0.40 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Una 1.0 M solución de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (0.80 ml, 0.80 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **105** (58 mg, 53%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 4H).

Ejemplo 6:

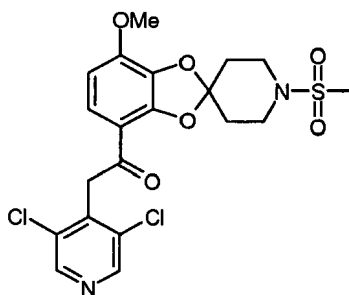
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metoxicarbonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 106)



Una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (10 mg, 24 μmol), trietilamina (24 μl, 171 μmol) y cloroformato de metilo (10 μl, 122 μmol) en diclorometano (200 μl) se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 μl) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 μl). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **106** (2.5 mg, 22%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 4H).

Ejemplo 7:

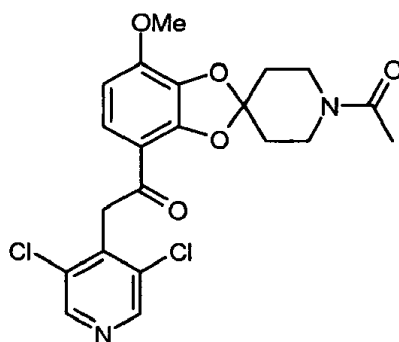
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metilsulfonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 107)



Una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (10 mg, 24 μmol), trietilamina (24 μl, 171 μmol) y cloruro de mesilo (10 μl, 122 μmol) en diclorometano (200 μl) se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 μl) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 μl). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **107** (1.8 mg, 15%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.29 - 2.11 (m, 4H).

Ejemplo 8:

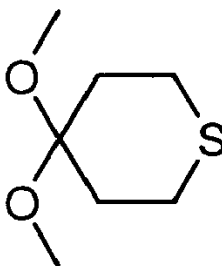
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-acetil-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 108)



Una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (10 mg, 24 μ mol), trietilamina (24 μ l, 171 μ mol) y anhídrido acético (12 μ l, 122 μ mol) en diclorometano (200 μ l) se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 μ l) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 μ l). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **108** (7.2 mg, 65%). ^1H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 1H).

Preparación 10:

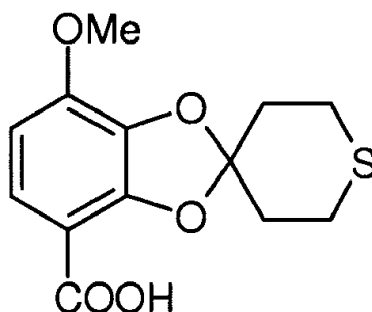
4,4-Dimetoxitetrahydro-(4H)-tiopirano (compuesto 510)



Una mezcla de tetrahydro-(4H)-tiopiran-4-ona (15.0 g, 129 mmol), ortoformato de trimetilo (28.3 ml, 258 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (67 mg, 0.35 mmol) en metanol (40 ml) se sometió a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, 1 M NaOMe (0.35 ml, 0.35 mmol) se añadió y el exceso de metanol y ortoformato de trimetilo se eliminó por destilación (presión atmosférica). La destilación adicional a presión reducida proporcionó 4,4-dimetoxitetrahydro-(4H)-tiopirano (20.7 g, 99%). ^1H NMR (DMSO) δ 3.07 (s, 6H), 2.56 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).

Preparación 11:

Ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahydro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico (compuesto 511)

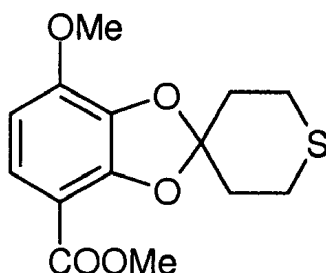


Ácido p-toluenosulfónico (97 mg, 0.51 mmol) se añadió a 4,4-dimetoxi-tetrahydro-(4H)-tiopirano (20.7 g, 128 mmol) y la mezcla se calentó hasta 145 $^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura hasta que se destiló aproximadamente un equivalente de metanol (5.17 ml, 128 mmol). La mezcla después se enfrió hasta 130 $^{\circ}\text{C}$ y la destilación a presión reducida proporcionó 10.1 g de una mezcla 5:3 de 5,6-dihidro-4-metoxi-(2H)-tiopirano [^1H NMR (DMSO) δ 4.87 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.15 (dt, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.22 (m, 2H)] y 4,4-dimetoxitetrahydro-(4H)-tiopirano. Sin purificación adicional la mezcla se añadió a ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (2.00 g, 10.9 mmol) y la suspensión se expuso a calentamiento con microondas (180 $^{\circ}\text{C}$, una hora) en un recipiente de reacción sellado. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase

orgánica primero se lavó con 0.5 M HCl (40 ml) y después se extrajo con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 30 ml). La fase acuosa se lavó con Et₂O (2 x 40 ml), se acidificó hasta pH = 1 con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La evaporación a presión reducida proporcionó ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico (1.86 g, 61%). ¹³C NMR (DMSO) δ 164.9, 148.2, 146.6, 134.5, 123.8, 118.0, 107.2, 106.9, 56.1, 35.9, 25.4.

Preparación 12:

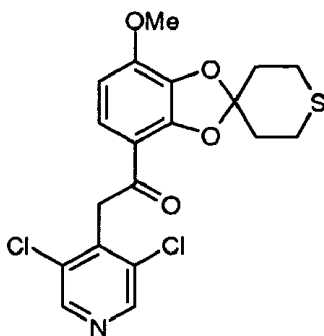
Metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato (compuesto 512)



Una suspensión de ácido 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxílico (570 mg, 2.02 mmol), K₂CO₃ (558 mg, 4.04 mmol) y sulfato de dimetilo (0.25 ml, 2.62 mmol) en acetona (14 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. A temperatura ambiente se añadió agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La cromatografía de columna en gel de sílice estándar proporcionó metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato (407 mg, 68%). ¹³C NMR (DMSO) δ 163.8, 148.1, 146.9, 134.6, 123.4, 118.3, 107.1, 105.9, 56.1, 51.6, 35.9, 25.4.

Ejemplo 9:

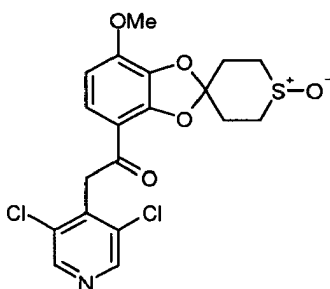
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 110)



Una solución de metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato (40 mg, 0.14 mmol) y 3,5-dicloro-4-picolina (33 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano (1.1 ml) se enfrió hasta 0 °C. Una 1.0 M solución de litio bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (0.41 ml, 0.41 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (38 mg, 67%). ¹³C NMR (DMSO) δ 189.1, 148.2, 147.7, 147.0, 141.3, 134.5, 132.8, 122.0, 119.1, 113.0, 107.9, 56.3, 43.6, 35.9, 25.5.

Ejemplo 10:

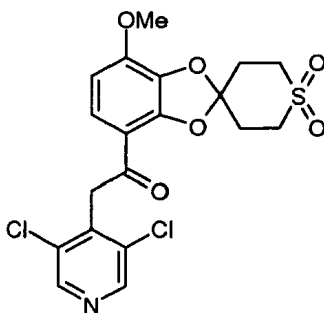
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran 1'-óxido]-4-il)etanona (compuesto 111)



A una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (17 mg, 40 μ mol) en diclorometano (0.5 ml) se añadió primero 0.25 M H_2O_2 en etanol (128 μ l, 32 μ mol) y después en segundo lugar metiltioxorenio(VII) (1 mg, 4 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos días y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran 1'-óxido]-4-il)etanona (7 mg, 40%). ^1H NMR (DMSO) δ 8.66 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.17 - 2.94 (m, 4H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H).

Ejemplo 11:

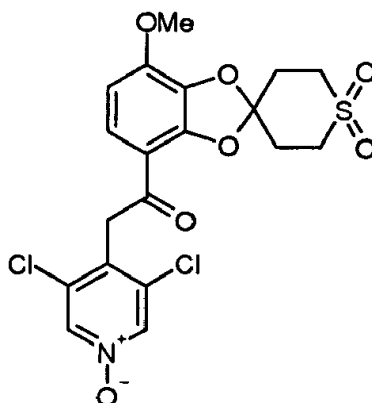
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 112)



A una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (11 mg, 26 μ mol) en diclorometano (0.25 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (10 mg, 58 μ mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO_3 saturado acuoso (1 ml), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (5 mg, 42%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 4H).

Ejemplo 12:

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1'1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 113)

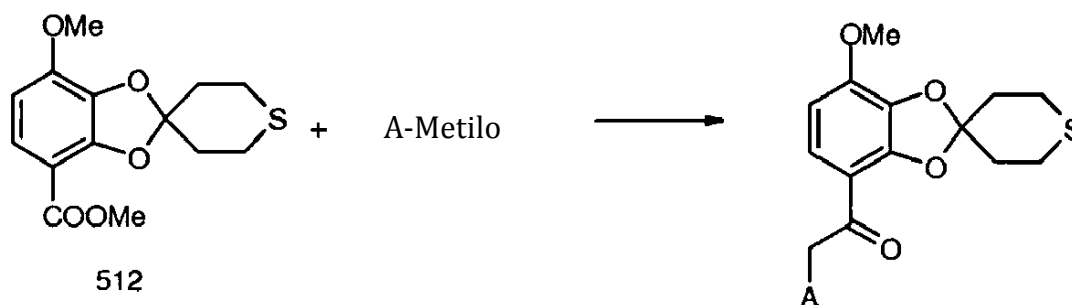


A una solución de 2-(3,5-dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (11 mg, 26 μ mol) en diclorometano (0.25 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (10 mg, 58 μ mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO_3 saturado acuoso (1 ml), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1'1'-dióxido]-4-il)etanona (5 mg, 42%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 4H).

il)etanona (10 mg, 23 μ mol) en etanol absoluto (2 ml) se añadió primero H₂O₂ (100 μ l, 0.97 mmol) y después en segundo lugar metiltioxorenio(VII) (2 mg, 8 μ mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche antes que se añadieran 5% p/v de NaHSO₃ acuoso (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (2.5 mg, 23%). ¹H NMR (DMSO) δ 8.64 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.59 (m, 4H).

Procedimiento general A:

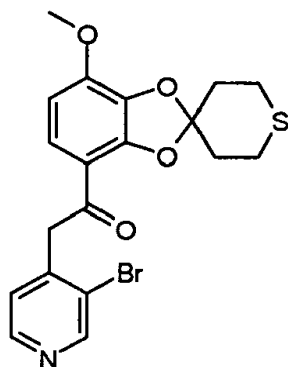
LiHMDS (1M en THF, 3.0 eq) se añadió en forma de gotas a una solución enfriada en hielo del éster **512** (1 eq) y A-Metil (1.3 eq) en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h, se añadieron H₂O (10 ml) y NH₄Cl sat. ac. (20 ml) y después se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna para proporcionar cetona.



Ejemplo 13:

2-(3-bromopiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 114).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 18 mg de 4-bromo-3-metilpiridina (rendimiento: 40%)

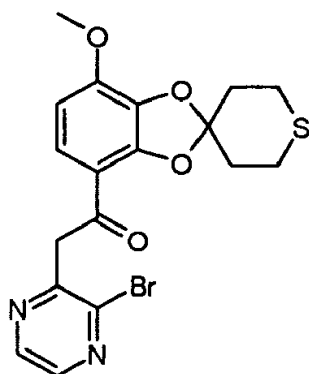


LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 436.2 (MH⁺); TR = 4.17 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 14:

2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 115).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 17mg de 2-bromo-3-metilpirazina (rendimiento: 9%)

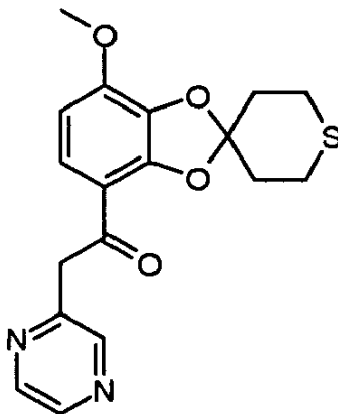


LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 437.2; 439.22 (MH⁺); TR = 4.22 min; pureza (UV) = 100%

5 Ejemplo 15:

2-(pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 116).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 16mg de 2-metilpirazina (rendimiento: 52%)

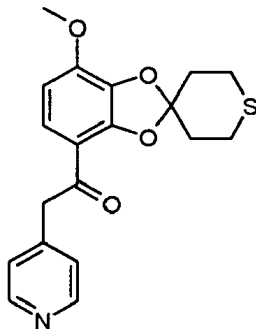


LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 359.3 (MH⁺); TR = 3.33 min; pureza (UV) = 100%

15 Ejemplo 16:

2-(piridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 117).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 18mg de 4-metilpiridina (rendimiento: 13%)

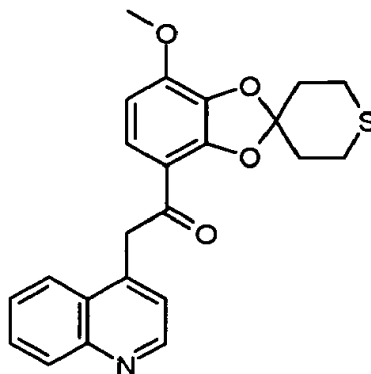


LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 358.3 (MH⁺); TR = 2.50 min; pureza (UV) = 100%

25 Ejemplo 17:

2-(quinolin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzo-dioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 118).

Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 16mg de 4-metilquinolina (rendimiento: 12%)

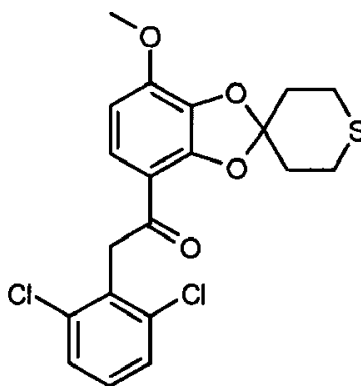


5 LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 408.3 (MH⁺); TR = 3.33 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 18:

10 2-(2,6-Dicloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 119).

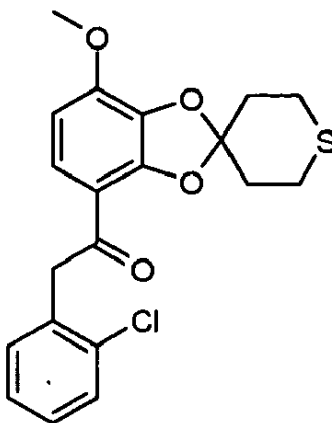
Preparado de acuerdo con el procedimiento general A usando 15mg de 2,6-diclorotolueno (rendimiento: 8%)



15 LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 425.24 (MH⁺); TR = 5.28 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 19:

20 2-(2-cloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 120)



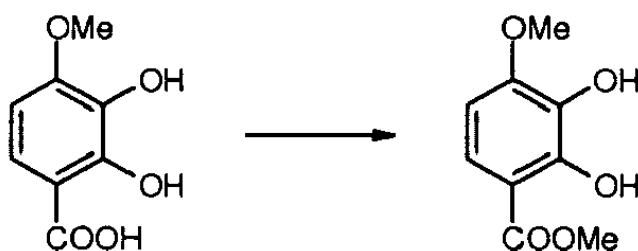
25 Una solución de metil 7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran]-4-carboxilato (14 mg) en THF seco (500ml) se enfrió hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió cloruro de 2-clorobencil magnesio en éter de dietilo (0.25 M solución, 189 µl) y se eliminó el enfriamiento. Después de 2 h a temperatura ambiente se añadió una porción adicional

de cloruro de 2-clorobencil magnesio en éter de dietilo (0.25 M solución, 189 μ l). La mezcla se agitó por 18 h, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó el compuesto **120** (9.2%).

5 LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 391.22 (MH^+); TR = 4.90 min; pureza (UV) = 100%

Preparación 13:

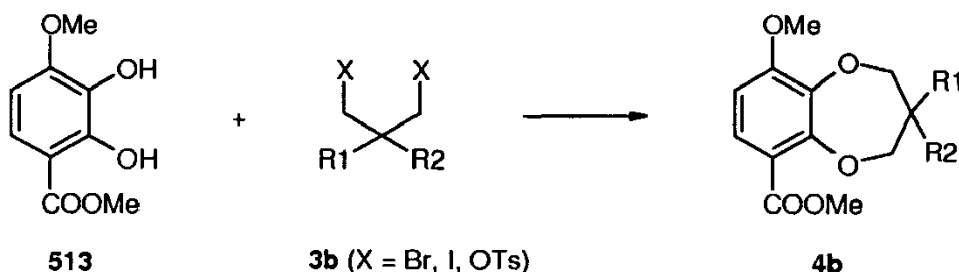
10 Metil 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoato (compuesto 513)



513

15 Una solución de ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (11.6 g, 63 mmol) comercialmente disponible en MeOH anhidro (150 ml) se enfrió en un baño de hielo y H_2SO_4 conc. (8 ml) se añadió en forma de gotas. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. H_2O (100 ml) y NaHCO_3 sat. ac. (50 ml) se añadieron y se extrajeron con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto **513** como un sólido amarillo pálido, el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. LC-MS: R_T = 2.31 min.; m/z 197.3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.83 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 9.0), 6.50 (1H, d, J 8.9), 5.45 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s).

Procedimiento general B:

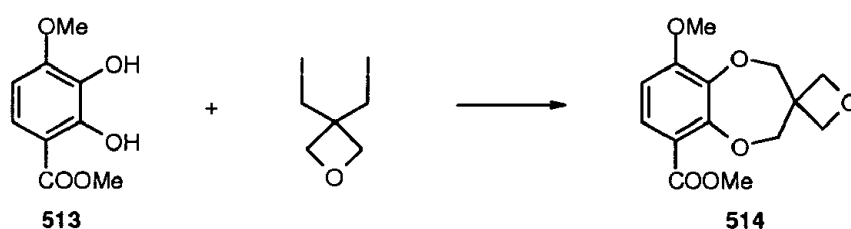


25 A una solución agitada del compuesto 513 y **3b** (1.1 eq) en DMSO anhidro se añadió K_2CO_3 (2.5 eq) y la mezcla se agitó a 100 $^\circ\text{C}$ por 4-12 h, bajo una atmósfera inerte. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, una mezcla de agua-hielo se añadió, se agitó por 15 min. y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna.

30 Usando el procedimiento general B, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Preparación 14:

35 Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-carboxílico (compuesto 514)

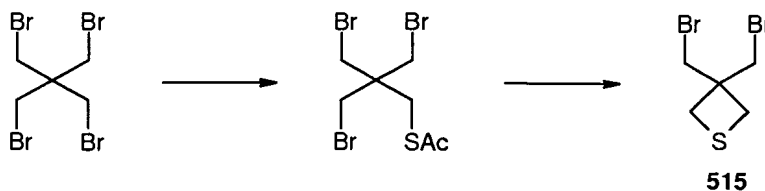


Seguendo el procedimiento general, la dialquilación de **513** (198 mg, 1 mmol) con 3,3-bis(yodometil)oxetano comercial (372 mg, 1.1 mmol) en DMSO (5 ml) en presencia de K_2CO_3 (345 mg, 2.5 mmol) proporcionó el compuesto **514** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (50-65% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 2.40$ min.; m/z 281.26 ($M+H$)⁺. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d, J 8.8), 6.62 (1H, d, J 8.8), 4.61 (2H, d, J 6.8), 4.58 (2H, d, J 6.8), 4.48 (4H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s).

Preparación 15:

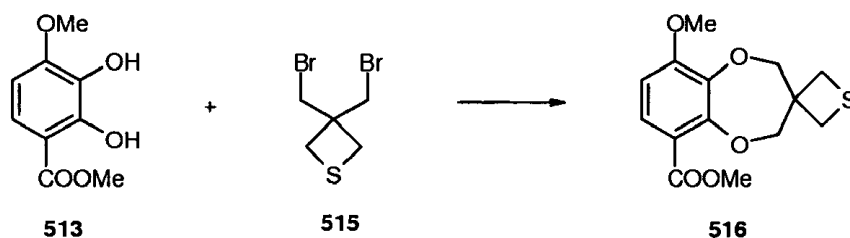
Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-carboxílico (compuesto **516**)

Etapas A:



3,3-Bis(bromometil)tietano **515** se obtuvo en un proceso de dos etapas a partir de 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometil)propano siguiendo el procedimiento de la literatura (Petrukhina, M. A.; Henck, C.; Li, B.; Block, E.; Jin, J.; Zhang, S-Z.; Clerac, R. Inorg. Chem. 2005, 44, 77-84). Correspondientemente, una mezcla de 1,3-dibromo-2,2-bis(bromometil)propano (7.76 g, 20 mmol) y KSAc (2.28 g, 20 mmol) en THF anhidro (30 ml) se sometió a reflujo por 30 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (10-25% EtOAc en petróleo ligero) para proporcionar (2,2-(bisbromometil)-3-bromopropil)éster del ácido tioacético como un sólido amarillo pálido material. Una mezcla de (2,2-(bisbromometil)-3-bromopropil)éster del ácido tioacético (1.53 g, 4 mmol) y NaOMe (324 mg, 6 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) se agitó a 0 °C por 2 h. El MeOH se eliminó al vacío, se evaporó conjuntamente con el tolueno (2 x 2 ml) y el residuo obtenido se filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice para dar 3,3-bis(bromometil)tietano **515** como un aceite espeso, el cual se usó sin purificación adicional.

Etapas B:

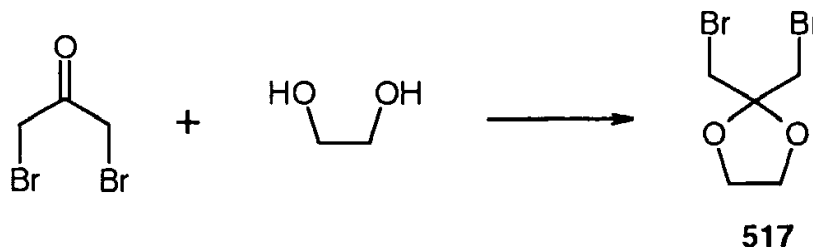


Seguendo el procedimiento general, la dialquilación de **513** (665 mg, 3.36 mmol) con **515** (962 mg, 3.7 mmol) en DMSO (15 ml) en presencia de K_2CO_3 (1.16 g, 8.4 mmol) proporcionó **516** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (40-60% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 3.17$ min.; m/z 297.19 ($M+H$)⁺. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d, J 8.8), 6.63 (1H, d, J 8.8), 4.30 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.11 (4H, s).

Preparación 16:

Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),2'-(1,3-dioxolano)]-6-carboxílico (compuesto **518**)

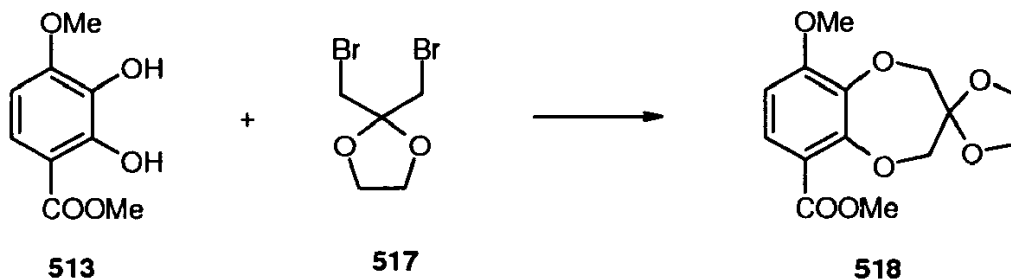
Etapas A:



2,2-Bis(bromometil)-1,3-dioxolano **517** se obtuvo a partir de dibromoacetona siguiendo el procedimiento de la literatura

(Valentin, M-L.; Bolte, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 1167-71). Correspondientemente, una solución de dibromoacetona (4.04 g, 18.7 mmol), etileno glicol (2.32 g, 37.4 mmol) y *p*-TsOH (25 mg) en benceno (70 ml) se sometió a reflujo por 12 h, con eliminación azeotrópica del agua. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, Et₂O (50 ml) se añadió y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna (7-10% EtOAc en petróleo ligero) para proporcionar 2,2-bis(bromometil)-1,3-dioxolano (**517**) como un líquido incoloro.

Etapas B:

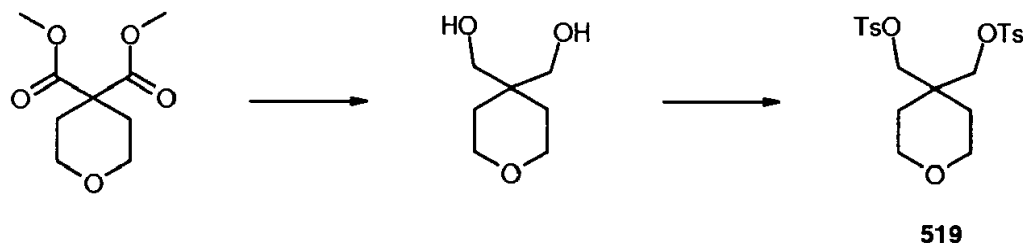


Siguiendo el procedimiento general, la dialquilación de **513** (396 mg, 2 mmol) con **517** (572 mg, 2.2 mmol) en DMSO (10 ml) en presencia de K₂CO₃ (690 mg, 5 mmol) proporcionó **518** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (45-60% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: R_T = 2.70 min.; *m/z* 297.18 (M+H)⁺, 319.16 (M+Na)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.34 (1H, d, *J* 8.8), 6.76 (1H, d, *J* 8.8), 4.11 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.94 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s).

Preparación 17:

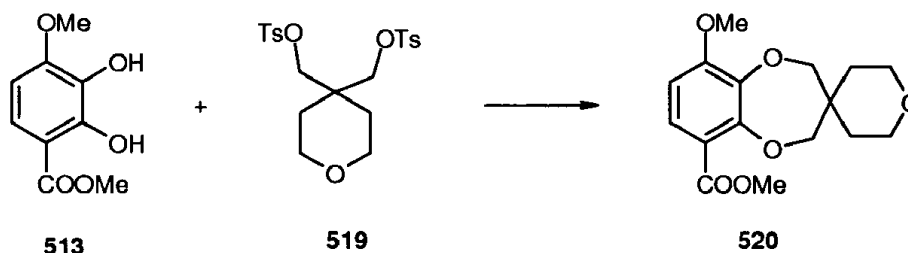
Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-carboxílico (compuesto **520**)

Etapas A:



4,4-Bis(*p*-toluenosulfonyloximetil)tetrahidropirano (**519**) se obtuvo en un proceso de dos etapas a partir de dimetil éster del ácido tetrahidropirano-4,4-dicarboxílico comercial. En consecuencia, a una solución enfriada con hielo del diéster (3.03 g, 15 mmol) en tolueno anhidro (45 ml) se añadió sinhidruro (70% in tolueno, 19.5 ml, 66 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a 120 °C por 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, H₂O (50 ml) se añadió lentamente y se concentró sobre gel de sílice (35 g). La cromatografía en columna rápida con un gradiente lineal de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó 4,4-(bishidroximetil)tetrahidropirano como material sólido blanco. Una mezcla de diol (1.46 g, 10 mmol) y TsCl (4.77 g, 25 mmol) en piridina anhidra (25 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 h. El solvente se eliminó in *vacuo* y se co-evaporó con tolueno (3 x 10 ml). CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (100 ml) se añadieron, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía rápida (35-45% EtOAc en petróleo ligero) para dar 4,4-bis(*p*-toluenosulfonyloximetil)tetrahidropirano (**519**) como un material sólido blanco.

Etapas B:

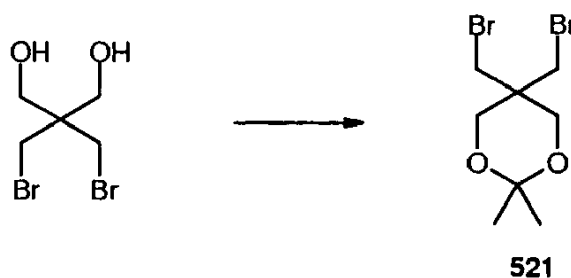


Seguendo el procedimiento general, la dialquilación del compuesto **513** (95 mg, 0.48 mmol) con el compuesto **519** (240 mg, 0.53 mmol) en DMSO (3 ml) en presencia de K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol) proporcionó el compuesto **520** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (45-65% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: TR = 2.40 min.; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.34 (1H, d, J 8.8), 6.78 (1H, d, J 8.8), 3.99 (4H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.61 (4H, t, J 5.5), 1.54 (4H, t, J 5.5).

Preparación 18:

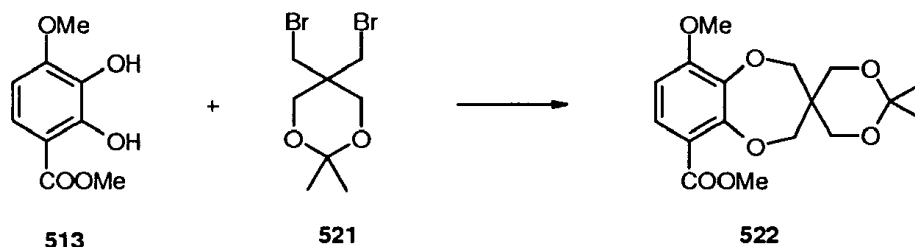
Metil éster del ácido 9-metoxi-2',2'-dimetil-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-carboxílico (compuesto **522**)

Etapas A:



Una solución de 2,2-bis(bromometil)-1,3-propanodiol (5.0 g, 19.1 mmol), acetona anhidra (20 ml) y *p*-TsOH (100 mg) en benceno (75 ml) se sometió a reflujo por 12 h, con eliminación azeotrópica del agua. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, EtOAc (100 ml) se añadió y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido blanco obtenido se trituró con *n*-pentano (20 ml) para proporcionar 5,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano (**521**) como cristales incoloros.

Etapas B:

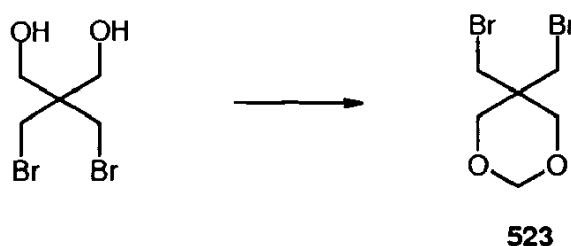


Seguendo el procedimiento general, la dialquilación del compuesto **513** (1.19 g, 6 mmol) con el compuesto **521** (2.0 g, 6.62 mmol) en DMSO (30 ml) en presencia de K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) proporcionó el compuesto **522** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (30-40% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: R_T = 2.99 min.; m/z 339.31 ($M+H$) $^+$, 361.25 ($M+Na$) $^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.45 (1H, d, J 8.8), 6.59 (1H, d, J 8.8), 4.22 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.86 (7H, s), 1.43 (6H, s).

Preparación 19:

Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-carboxílico (compuesto **524**)

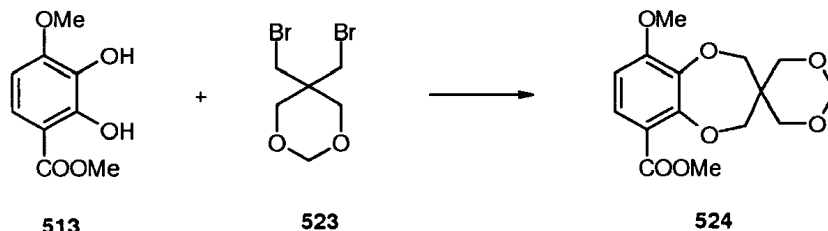
Etapas A:



5,5-Bis(bromometil)-[1,3]dioxano (**523**) se obtuvo a partir de 2,2-bis(bromometil)-1,3-propanodiol siguiendo el procedimiento de la literatura (Bitha, P.; Carvajal, S. G.; Citarella, R. V.; Delos Santos, E. F.; Durr, F. E.; Hlavka, J. J.; Lang, S. A., Jr.; Lindsay, H. L.; Thomas, J. P.; Wallace, R. E.; Yang-I, L. J. Med. Chem. 1989, 32(9), 2063-7 y Mitkin, O.

D.; Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. *Synthesis*, 2001, (8), 1133-42). En consecuencia, una solución de 2,2-bis(bromometil)-1,3-propanodiol (2.5 g, 9.55 mmol), formaldehído (37% solución acuosa, 3.5 ml) y HCl conc. (2.0 ml) se sometió a reflujo por 12 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, H₂O (25 ml) se añadió a la mezcla de reacción la que se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con Na₂CO₃ (25 ml) sat. ac. y H₂O (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se encontró que el líquido incoloro obtenido era >95% puro por ¹H NMR, y se usó sin purificación adicional.

Etapa B:



Siguiendo el procedimiento general, la dialquilación del compuesto **513** (198 mg, 1 mmol) con el compuesto **523** (301 mg, 1.1 mmol) en DMSO (5 ml) en presencia de K₂CO₃ (345 mg, 2.5 mmol) proporcionó el compuesto **524** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (50-65% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: R_T = 2.65 min.; *m/z* 311.23 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.37 (1H, d, *J* 8.8), 6.81 (1H, d, *J* 8.8), 4.80 (1H, d, *J* 6.4), 4.78 (1H, d, *J* 6.4), 4.07 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.81 (7H, s), 3.76 (3H, s).

Preparación 20:

Metil éster del ácido 9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]ditiano]-6-carboxílico (compuesto **526**)

Etapa A:

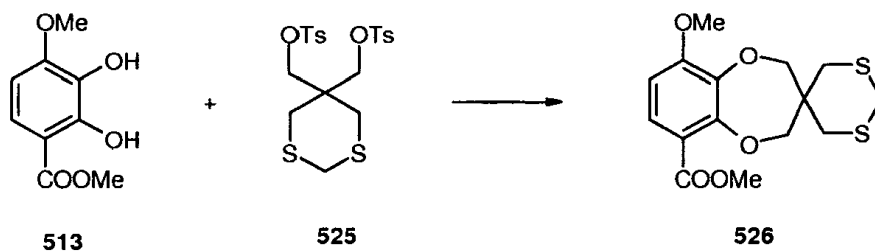


4,4-Bis(hidroxitometil)-[1,3]ditiano se obtuvo en un proceso de dos etapas del compuesto **523** siguiendo el procedimiento de la literatura (Mitkin, O. D.; Wan, Y.; Kurchan, A. N.; Kutateladze, A. G. *Synthesis*, 2001, (8), 1133-42). En consecuencia, una mezcla de compuesto **523** (1.36 g, 5 mmol) y KSAC (1.71 g, 15 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por 30 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se evaporó conjuntamente con el tolueno (3 x 5 ml). La mezcla de agua-hielo se añadió y después se realizó la extracción con éter diisopropílico (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5,5-bis(acetiltiometil)-[1,3]dioxano (1.32 g, cuantitativo) como un aceite viscoso amarillo pálido. Se encontró que era >95% puro por ¹H NMR y se usó sin purificación adicional.

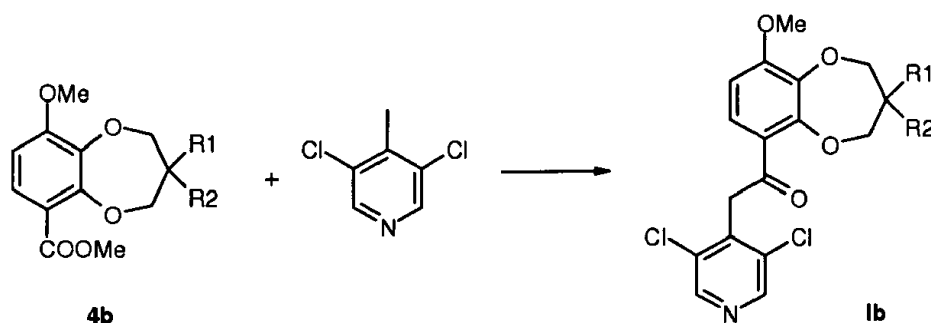
Una solución de 5,5-bis(acetiltiometil)-[1,3]dioxano (1.32 g, 5 mmol) en HCl ac. (2N, 25 ml) se sometió a reflujo por 16 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se hizo alcalina por adición de Na₂CO₃ (2M) ac. en forma de gotas y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida hasta un material sólido blanco, que se trituró con *n*-hexano-éter diisopropílico caliente (2:1, 15 ml). El sólido blanco se filtró para proporcionar 4,4-bis(hidroxitometil)-[1,3]ditiano, el cual se usó sin purificación adicional.

Una mezcla de 4,4-bis(hidroxitometil)-[1,3]ditiano (405 mg, 2.25 mmol) y TsCl (1.29 g, 6.75 mmol) en piridina anhidra (4 ml) se agitó a temperatura ambiente por 48 h. El solvente se eliminó *in vacuo* y se co-evaporó con tolueno (3 x 3 ml). CH₂Cl₂ (40 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (40 ml) se añadieron, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía rápida (35-55% EtOAc en petróleo ligero) para dar 4,4-bis(*p*-toluensulfoniloximetil)-[1,3]ditiano (**525**) como un material sólido blanco.

Etapa B:



5 Siguiendo el procedimiento general, la dialquilación de compuesto **513** (297 mg, 1.5 mmol) con el compuesto **525** (806 mg, 1.65 mmol) en DMSO (7.5 ml) en presencia de K_2CO_3 (518 mg, 3.75 mmol) proporcionó el compuesto **526** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (40-50% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 3.53$ min.; m/z 343.14 ($M+H$)⁺, 365.12 ($M+Na$)⁺, 327.28 ($M-CH_3$)⁻. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.36 (1H, d, *J* 8.8), 6.81 (1H, d, *J* 8.8), 4.20 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.85 (4H, s).



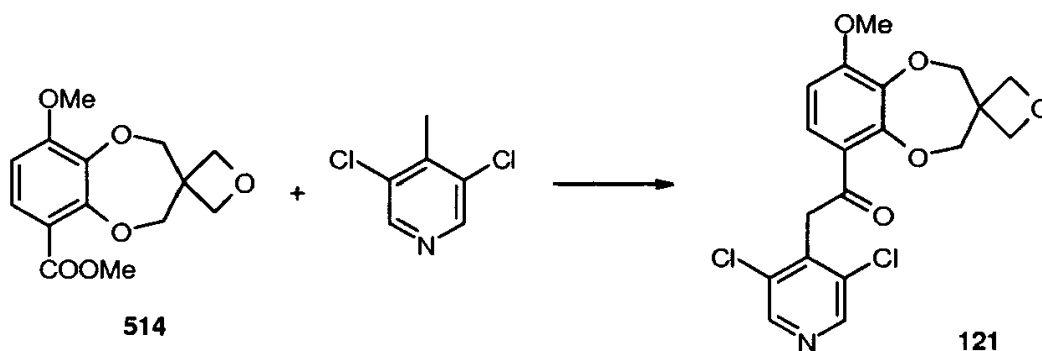
Procedimiento general C:

15 LiHMDS (1M en THF, 3.0 eq) se añadió en forma de gotas a una solución enfriada en hielo del éster **4b** y 3,5-dicloro-4-metilpiridina (1.3 eq) comercialmente disponible en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h, se añadieron H_2O (10 ml) y NH_4Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida de columna para proporcionar la cetona **1b**.

20 Usando el procedimiento general C, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 20

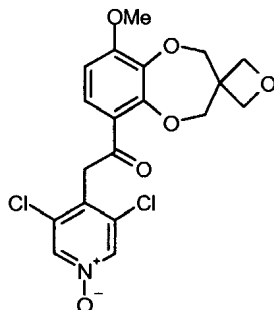
25 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-[9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il]etanona (compuesto 121)



30 Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (169 mg, 1.04 mmol) con el compuesto **514** (224 mg, 0.8 mmol) en THF (4 ml) en presencia de LiHMDS (2.4 ml, 2.4 mmol) proporcionó el compuesto **121** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (65-80% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 3.24$ min.; m/z 410.07 ($M+H$)⁺, 408.19, 410.22 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.66 (2H, s), 7.45 (1H, d, *J* 8.9), 6.91 (1H, d, *J* 9.0), 4.66 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.50 (2H, d, *J* 6.5), 4.46 (2H, d, *J* 6.5), 4.36 (2H, s), 3.85 (3H, s).

Ejemplo 21

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 122)

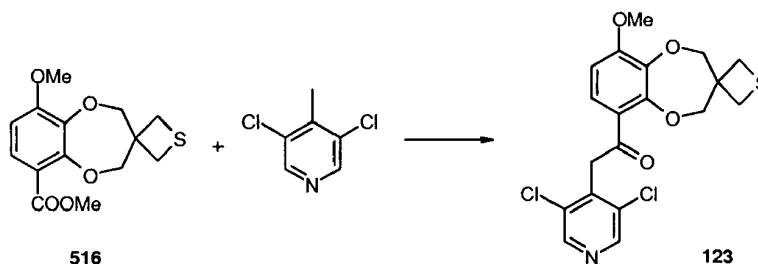


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona [**121**] (20.5 mg, 50 μ mol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió 30% H_2O_2 (15 μ l) y metiltrióxorenio(VII) (5 mg). La mezcla se agitó por 18h, se añadió MnO_2 (5 mg) y se agitó por otra hora. CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 14mg del producto.

LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 426.18; 428.20 (MH⁺); TR = 2.42 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 22:

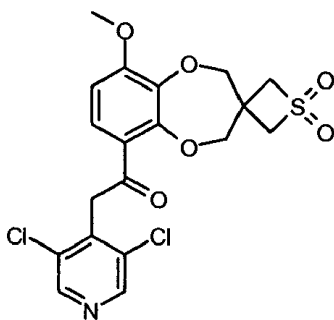
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-il}etanona (compuesto 123)



Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (366 mg, 2.26 mmol) con el compuesto **516** (516 mg, 1.74 mmol) en THF (10 ml) en presencia de LiHMDS (5.2 ml, 5.2 mmol) proporcionó el compuesto **123** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (55-65% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: R_T = 4.23 min.; m/z 426.24, 428.25 (M+H)⁺, 424.23 (M-H)⁻. ¹H NMR (CDCl_3): δ 8.51 (2H, s), 7.57 (1H, d, J 9.2), 6.71 (1H, d, J 9.2), 4.64 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.20 (2H, d, J 9.9), 3.12 (2H, d, J 9.9).

Ejemplo 23:

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 124)



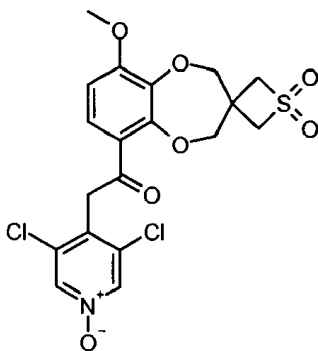
A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-il}etanona [**123**] (42.6 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió 30% H_2O_2 (38 μ l) y metiltrióxorenio(VII) (5 mg). La mezcla se agitó por 18 h y

subsecuentemente se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 6 mg del producto.

LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 458.13, 460.10, 462.14 (MH^+); TR = 3.30 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 24:

2-(3,5-Dicloropiridin-1-oxido-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 125).

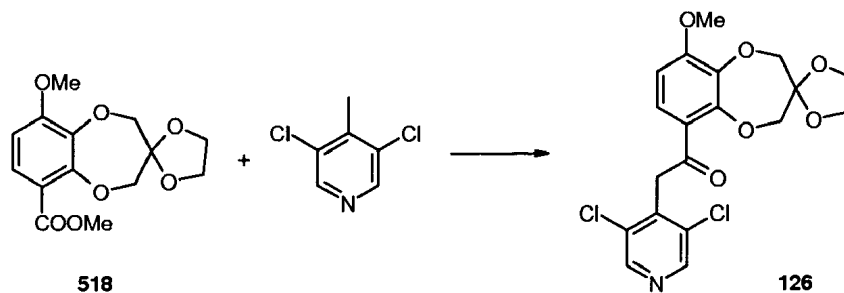


A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-il}etanona [**123**] (39.6 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió 30% H_2O_2 (76 μl) y metiltrióxorenio(VII) (5 mg). La mezcla se agitó por 18 h, y subsecuentemente se añadió agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 8.4 mg del producto.

LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 474.17, 476.16, 478.18 (MH^+); TR = 2.39 min; pureza (UV) = 100%

Ejemplo 25:

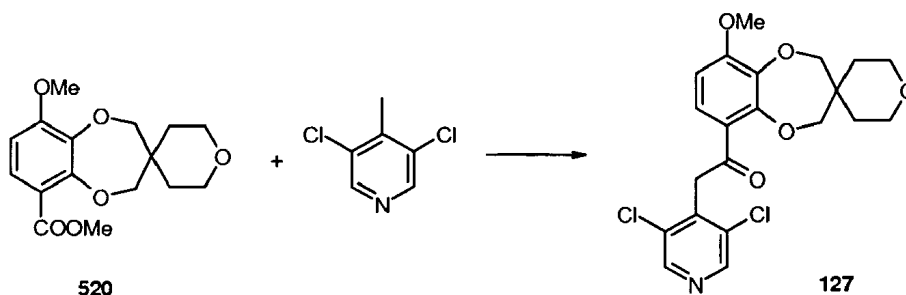
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),2'-(1,3-dioxolano)]-6-il}etanona (compuesto 126)



Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (53 mg, 0.33 mmol) con el compuesto **518** (74 mg, 0.25 mmol) en THF (1.5 ml) en presencia de LiHMDS (0.75 ml, 0.75 mmol) proporcionó el compuesto **126** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (60-80% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: R_T = 3.63 min.; m/z 426.18, 428.16 (M^+H). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.64 (2H, s), 7.39 (1H, d, J 8.8), 6.86 (1H, d, J 8.9), 4.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.84 (3H, s).

Ejemplo 26:

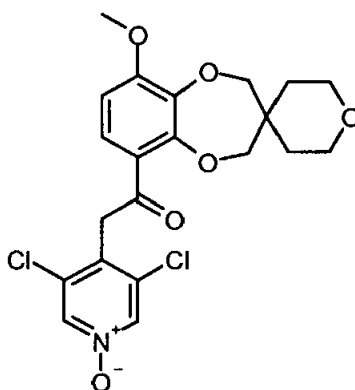
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 127)



5 Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (59 mg, 0.36 mmol) con el compuesto **520** (85 mg, 0.28 mmol) en THF (1.5 ml) en presencia de LiHMDS (0.85 ml, 0.85 mmol) proporcionó el compuesto **127** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (60-70% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 3.70$ min.; m/z 438.21, 440.21 ($M+H$)⁺, 436.30, 438.27 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, *J* 8.9), 6.87 (1H, d, *J* 9.0), 4.63 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.07 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.64 (4H, t, *J* 5.3), 1.60 (4H, t, *J* 5.3).

10 Ejemplo 27:

2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona (compuesto 128)

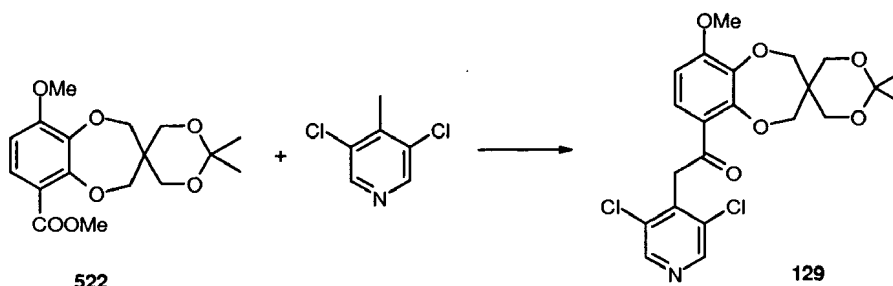


15 A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona [**127**] (66 mg, 150 μ mol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 30% H₂O₂ (45 μ l) y metiltrioxorenio(VII) (10 mg). La mezcla se agitó por 18 h, se añadió MnO₂ (10 mg) y se agitó por otra hora. CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 5.6 mg del producto.

LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 454.32; 456.32 (MH)⁺; TR = 2.80 min; pureza (UV) = 100%

25 Ejemplo 28:

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-2',2'-dimetil-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 129)

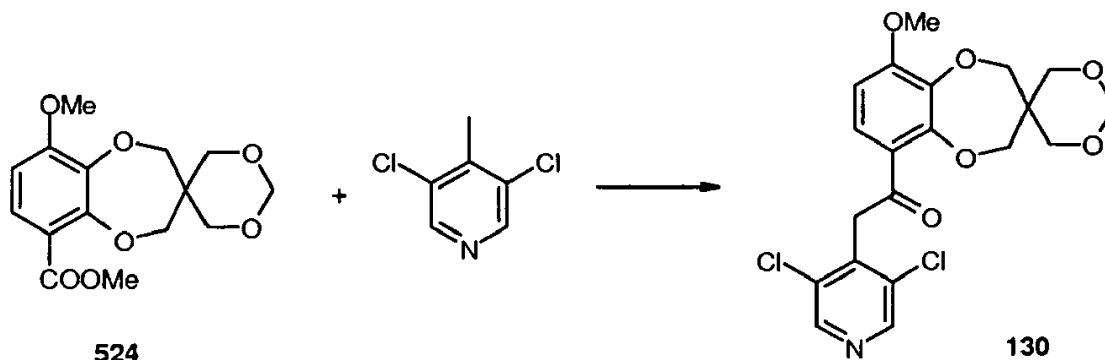


30 Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (93 mg, 0.58 mmol) con el compuesto **522** (150 mg, 0.44 mmol) en THF (2 ml) en presencia de LiHMDS (1.3 ml, 1.3 mmol) proporcionó el compuesto **129** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (55-60% EtOAc en petróleo

ligero). LC-MS: $R_T = 3.95$ min.; m/z 468.19, 470.23 ($M+H$)⁺, 466.36, 468.33 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, *J* 8.8), 6.89 (1H, d, *J* 9.1), 4.63 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.08 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.82 (4H, s), 1.39 (3H, s), 1.37 (3H, s).

5 Ejemplo 29:

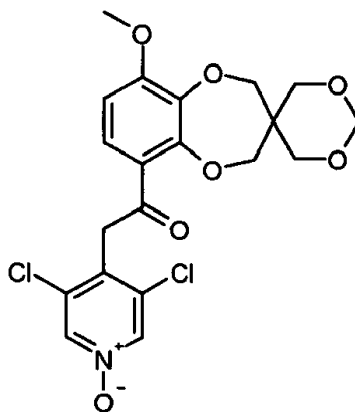
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 130)



10 Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (211 mg, 1.3 mmol) con el compuesto **524** (310 mg, 1.0 mmol) en THF (6 ml) en presencia de LiHMDS (3 ml, 3.0 mmol) proporcionó el compuesto **130** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (60-80% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 3.64$ min.; m/z 440.16, 442.17 ($M+H$)⁺, 438.27, 440.29 ($M-H$)⁻. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.65 (2H, s), 7.43 (1H, d, *J* 8.9), 6.89 (1H, d, *J* 8.9), 4.84 (1H, d, *J* 6.1), 4.79 (1H, d, *J* 6.1), 4.64 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.08 (2H, s), 3.90 (2H, d, *J* 11.4), 3.85 (3H, s), 3.82 (2H, d, *J* 11.2).

15 Ejemplo 30:

20 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 131)

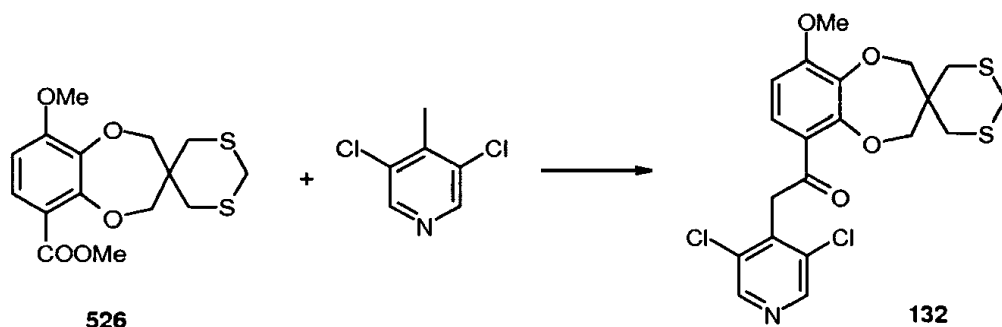


25 A una solución de 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona [**130**] (100 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 30% H₂O₂ (120 μ l) y metiltioxorenio(VII) (5 mg). La mezcla se agitó por 18 h y subsecuentemente se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta secarse a presión reducida. La purificación HPLC estándar proporcionó 85 mg del producto.

30 LC/MS (MÉTODO B): (m/z) 456.23 (MH); $TR = 2.55$ min; pureza (UV) = 95%

Ejemplo 31:

35 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]ditiano]-6-il}etanona (compuesto 132)



5 Siguiendo el procedimiento general, la condensación de 3,5-dicloro-4-metilpiridina (154 mg, 0.95 mmol) con el compuesto **526** (250 mg, 0.73 mmol) en THF (4 ml) en presencia de LiHMDS (2.2 ml, 2.2 mmol) proporcionó el compuesto **132** como un material sólido blanco después de la purificación por cromatografía de columna (45-55% EtOAc en petróleo ligero). LC-MS: $R_T = 4.39$ min.; m/z 472.15, 474.14 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.65 (2H, s), 7.42 (1H, d, *J* 8.9), 6.88 (1H, d, *J* 8.9), 4.64 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.91 (4H, s).

10 Ejemplo 32:

Ensayo de PDE4

15 PDE4 recombinante humano (Acceso al banco de genes núm. NM_006203) se incubó por 1 hora, con el compuesto de prueba a concentraciones hasta 10 μ M, con cAMP (1x10⁻⁵M), y con una cantidad inferior (0.021 MBq) de cAMP radioactivamente marcado. Al final de la incubación, la escisión del sustrato se evaluó por la unión del producto AMP a las perlas SPA, lo que genera quimioluminiscencia cuando se une a un trazador radioactivo. El producto AMP inhibió la unión del trazador radioactivo a las perlas, y la señal luminescente se completó. Los resultados se calcularon como las concentraciones molares resultantes en 50% inhibición del sustrato escindido comparado con las muestras de control, y se expresaron como IC₅₀ (M).

20 Los resultados se muestran en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ (PDE4)
101	26nM
102	41nM
103	26nM
104	10nM
105	310nM
106	127nM
107	590nM
108	220nM
110	11nM
111	18nM
112	29nM
113	53nM
114	45nM
115	1410nM
116	1290nM
117	207nM
118	1800nM
119	71nM
120	310nM
121	52nM
122	50nM
123	17nM
124	104nM
125	200nM
126	67nM
127	22nM
128	11nM
129	

130	40nM
131	43nM
132	26nM

Ejemplo 33:Liberación de TNF- α

Las células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) se aislaron a partir de capas leucocitarias. La sangre se mezcla con solución salina a una relación de 1:1, y PBMC se aislaron usando tubos TM Lymphoprep (Nycomed, Noruega). La PBMC se suspendió en RPMI1640 con 2% suero fetal de ternero (FCS), pen/estrep y 2 mM L-glutamina a una concentración de 5×10^5 c/ml. Las células se pre-incubaron por 30 minutos con los compuestos de prueba en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos y se estimularon por 18 horas con lipopolisacárido 1 mg/ml (Sigma). El nivel de TNF- α se midió en el sobrenadante del cultivo por inmunoensayos de enzimas usando anticuerpos biotinilados primario y secundario de R&D systems. Los resultados se expresan como valores IC₅₀ calculados a partir de las curvas de inhibición usando como controles positivos la secreción en pocillos estimulados por LPS y como negativo controla la secreción en células no estimuladas.

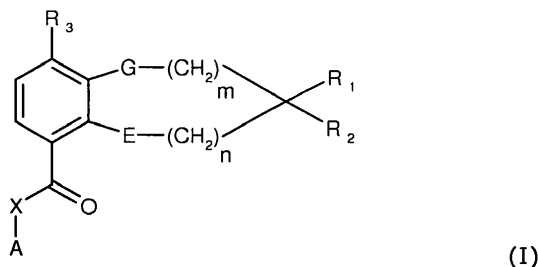
Los resultados se muestran en la Tabla 2 más abajo.

Tabla 2

Compuesto	IC ₅₀ (TNF- α)
101	28nM
102	88nM
103	23nM
104	44nM
105	800nM
106	158nM
107	910nM
108	167nM
110	17nM
111	19nM
112	34nM
113	82nM
114	95nM
115	471nM
116	2940nM
117	286nM
118	5520nM
119	508nM
120	1250nM
121	64nM
122	20nM
123	35nM
124	135nM
125	135nM
126	111nM
127	27nM
128	9nM
130	50nM
131	16nM
132	29nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I



en donde m y n representan independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7;

y en donde G y E representan independientemente azufre, oxígeno, -N(R₅)-, o -N(R₅)C(O)-,

y R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, -S(O)-, -S(O)₂-, -N=, -N(R₅)-, uno o más átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de R₄;

R₃ es halógeno, hidroxilo, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, halo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halo-C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquiltio, formilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo, o aminocarbonilo;

R₄ es hidrógeno, amino, tioxo, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, halógeno, oxo o hidroxilo;

R₅ es hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, halo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo, hidroxilo-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilaminosulfonilo o aminosulfonilo;

X es un enlace, -CH₂-, o -NH-;

A es arilo que comprende 6-10 átomos de carbono, C₃₋₁₀-cicloalquilo, C₃₋₁₀-cicloalqueno, aril-C₁₋₆-alquilo, heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, el heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 hetero átomos, hetero-C₃₋₁₀-cicloalquilo que comprende 1-3 hetero átomos o hetero-C₃₋₁₀-cicloalqueno que comprende 1-3 hetero átomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de R₄;

y solvatos, N-óxidos, hidratos, o sales farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde E y G son ambos oxígeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde m y n son ambos uno.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde m y n son ambos cero.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anillo heterocíclico es tetrahidropirano, oxetano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopiran-1,1-dióxido, tetrahidrotiopiran-1-óxido, piperidina, tetrahidrotiofeno, [1,3]-ditiano, tietano, [1,3]-ditiano-1,3-dióxido, tietano-1-óxido, o tietano-1,1-dióxido.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anillo heterocíclico comprende un heteroátomo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anillo heterocíclico comprende dos heteroátomos.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el(los) heteroátomo(s) es/son oxígeno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde el(los) heteroátomo(s) es/son azufre, -S(O)-, o -S(O)₂-.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A es heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos o heteroaril-C₁₋₆-alquilo, el heteroarilo que comprende 1-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde A es piridilo, pirazinilo o quinililo.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde A es fenilo.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A es sustituido con halógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₃ es C₁₋₆halogenalkilo, o halógeno.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R₃ es metoxi o etoxi.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X es -CH₂-.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde X es -NH-.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde A es 4-(3,5-dicloropiridilo).
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₄ es hidrógeno.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionados del grupo que consiste de 2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 101),
N-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-carboxamida (compuesto 102),
2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanona (compuesto 103),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-4',5'-dihidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,3'-(2H)-tiofen]-4-il)etanona (compuesto 104),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 105),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metoxicarbonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 106),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-[metilsulfonil]-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 107),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-1'-acetil-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 108),
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(7-metoxi-1'-metil-espiro[1,5-benzodioxol-2,4'-piperidina]-4-il)etanona (compuesto 109),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 110),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran 1'-óxido]-4-il)etanona. (compuesto 111),
2-(3,5-Dicloropiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 112),
2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona (compuesto 113),
2-(3-bromopiridina-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 114),
2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 115),
2-(pirazin-2-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 116),
2-(piridin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzo-dioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 117), 2-(quinolin-4-il)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzo-dioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 118),
2-(2,6-Dicloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 119),
2-(2-Cloro-fenil)-1-(7-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2, 4'-(4H)-tiopiran]-4-il)etanona (compuesto 120),
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 121),
2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-oxetano]-6-il}etanona (compuesto 122),
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano]-6-il}etanona (compuesto 123),
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 124),
2-(3,5-Dicloropiridin-1-oxido-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),3'-tietano-1',1'-dióxido]-6-il}etanona (compuesto 125),
2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),2'-(1,3-dioxolano)]-6-il}etanona

(compuesto 126),
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanona
 (compuesto 127),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-
 il}etanona (compuesto 128),
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-2',2'-dimetil-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-
 il}etanona (compuesto 129),
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]dioxano]-6-il}etanona
 (compuesto 130), 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridina-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-
 [1,3]dioxano]-6-il}etanona (compuesto 131), y
 2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-{9-metoxi-espiro[2H-1,5-benzodioxepin-3(4H),5'-[1,3]ditiano]-6-il}etanona
 (compuesto 132),
 y solvatos, N-óxidos, hidratos, o sales farmacéuticamente aceptable de estos.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para el uso en terapia.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable o un portador(es) farmacéuticamente aceptable(es).
24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 junto con uno o más otro(s) compuesto(s) terapéuticamente activo(s).
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para usar en la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de heridas cutáneas agudas o crónicas.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, para usar en la prevención, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones dérmicas seleccionadas del grupo que consiste de trastornos de la piel proliferativo e inflamatorio, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofodermia, atrofodermia inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, pruritos y eczema.